

Aus dem Institut für Veterinär-Pharmakologie und -Toxikologie
der Freien Universität Berlin
Arbeitsgruppe Professor Dr. H.-H. Frey

Bedeutung der zentralen biogenen Amine für die Krampfschwelle im Elektro- und Pentetrazolkrampf

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Marion Kilian, geb. Rehnke
Tierärztin aus Halstenbek/Holst.

1972
Journal-Nr. 794

Aus dem Institut für Veterinär-Pharmakologie und -Toxikologie
der Freien Universität Berlin
Arbeitsgruppe Professor Dr. H.-H. Frey

Bedeutung der zentralen biogenen Amine für die Krampfschwelle im Elektro- und Pentetrazolkrampf

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Marion Kilian, geb. Rehnke
Tierärztin aus Halstenbek/Holst.

1972

Journal-Nr. 794

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender: Prof. Dr. H.- J. Sinell

Referent: Prof. Dr. H.- H. Frey

Korreferent: Prof. Dr. N. Rietbrock

Tag der Promotion: 12. Juli 1972



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	
I Eingriffe in die Biosynthese der zentralen Monoamine	4
II Methoden zur Prüfung der Krampfempfindlichkeit	7
III Literaturübersicht	8
Methodik	
Bestimmung der Krampfschwellen	12
Biochemische Bestimmungen	15
Ergebnisse	
A Elektroschock	
1 Kontrollwerte	18
2 Eingriffe in die Catecholamin-Biosynthese	18
3 Verabreichung spezifischer Catecholamin-Antagonisten	19
4 Eingriffe in die 5-HT-Biosynthese	19
5 Verabreichung des 5-HT-Antagonisten Cyproheptadin	20
B Pentetrazolkrampf	
1 Kontrollwerte	20
2 Eingriffe in die Catecholamin-Biosynthese	20
3 Verabreichung spezifischer Catecholamin-Antagonisten	21
4 Eingriffe in die 5-HT-Biosynthese	21
5 Verabreichung des 5-HT-Antagonisten Cyproheptadin	22
C Verabreichung von d-Amphetamin und d-p-Cl-Amphetamin	
1 d-Amphetaminsulfat	22
2 d-p-Cl-Amphetaminhydrogentartrat	22
D Biochemische Bestimmungen	23
Dikussion	34
Zusammenfassung	42
Summary	44
Literatur	46

EINLEITUNG

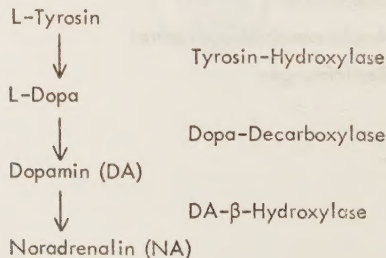
Bei der Epilepsie des Menschen handelt es sich um eine Erkrankung mit meist anfallsweiser Bewußtseinsstörung, die häufig mit abnormen motorischen Symptomen verbunden ist, und auf einer gestörten Funktion von zerebralen Ganglienzellen beruht (MUMENTHALER 1970).

Die normale Funktion des ZNS setzt das Vorhandensein wirksamer Hemmechanismen voraus, und so kann das Epilepsieproblem unter dem Gesichtspunkt einer Insuffizienz dieser Mechanismen betrachtet werden. In diesem Zusammenhang wurde in den letzten Jahren den inhibitorisch wirksamen Überträgersubstanzen besondere Bedeutung beigemessen. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es daher, den Einfluß der zentralen biogenen Amine Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und 5-Hydroxytryptamin (5-HT) auf die Krampfempfindlichkeit zu untersuchen. Diesen biogenen Aminen wird eine synaptische Überträgerfunktion im ZNS zugesprochen, die auf Grund neurophysiologischer, biochemischer und histochemischer Befunde zwar sehr wahrscheinlich, letztlich aber noch nicht gesichert ist.

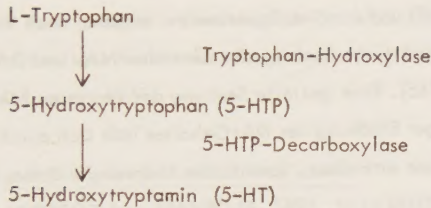
I. Eingriffe in die Biosynthese der zentralen Monoamine

Die Biosynthese dieser Amine erfolgt durch Hydroxylierung und Decarboxylierung der entsprechenden Aminosäuren.

NA- und DA-Biosynthese (schematisch)



5-HT-Biosynthese



Die chemische Inaktivierung von NA, DA und 5-HT erfolgt intraneuronal durch die Monoaminoxydase (MAO) (BLASCHKO 1954). Daneben können die Catecholamine NA und DA auch durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut werden, die vor allem im extraneuronalen Metabolismus der Catecholamine eine Rolle spielt (GLOWINSKI et al. 1965, KOPIN und GORDON 1968). Der wichtigste Mechanismus der biologischen Inaktivierung besteht allerdings nicht in Oxydation oder Methylierung, sondern in einem neuronalen Wiederaufnahmeprozess der durch Nervenreiz freigesetzten Amine (KOELLE 1959, IVERSEN 1971).

Die bisherigen Versuche zur Beeinflussung des zentralen Gehaltes an biogenen Aminen waren oft sehr unspezifisch, infolge mangelnder Selektivität vieler Freisetzungs- und Hemmungsmechanismen (FREY 1969). Dieses trifft vor allen Dingen auf Reserpin zu, das eine gleichzeitige Verminderung aller drei biogenen Amine zur Folge hat (BRODIE et al. 1955, HOLZBAUER und VOGT 1958, BERTLER 1961).

Gleichermassen unspezifisch wirken Hemmstoffe der MAO, die durch Hemmung des NA- und 5-HT-Abbaus zu einer Erhöhung des zentralen Gehaltes beider Amine führen (BRODIE et al. 1959).

Nach genauerer Kenntnis der Biosynthese von NA, DA und 5-HT ergab sich die Möglichkeit, durch spezifische Hemmung eines der beteiligten Enzyme die

Aminsynthese an einer bestimmten Stelle zu unterbrechen, um so zu einer gezielten Beeinflussung der biogenen Amine zu gelangen. NAGATSU et al. entdeckten 1964 in vitro eine Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase durch α -Methyl-p-tyrosin (α -MT) und in-vivo-Experimente ergaben nach Verabreichung von α -MT eine beträchtliche Senkung des zentralen NA- und DA-Gehaltes (SPECTOR et al. 1965). Eine gezielte Senkung des zentralen NA-Gehaltes bei nur geringgradiger Erhöhung des DA-Gehaltes läßt sich durch Hemmung der DA- β -Hydroxylase erreichen. Spezifische Hemmstoffe dieses Enzyms sind Disulfiram (GOLDSTEIN et al. 1967, FLORVALL und CORRODI 1970) und FLA 63 (SVENSSON und WALDECK 1969, FLORVALL und CORRODI 1970, CORRODI et al. 1970, AHLENIUS und ENGEL 1971, ANDÉN und FUXE 1971).

Entsprechend der Catecholaminverminderung durch α -MT läßt sich der zentrale 5-HT-Gehalt durch Hemmung der Tryptophan-Hydroxylase senken. Als spezifischen Inhibitor dieses Enzyms fanden KOE und WEISSMAN (1966) p-Chlorphenylalanin (p-CPA). JÉQUIER et al. (1967) befaßten sich mit der Wirkungsweise dieses Stoffes und stellten fest, daß in vitro eine kompetitive Hemmung, in vivo jedoch eine irreversible Hemmung der Tryptophan-Hydroxylase vorliegt.

Neben der spezifischen Verminderung der zentralen biogenen Amine infolge Synthesehemmung existiert die Möglichkeit einer Erhöhung des zentralen Gehaltes durch Verabreichung des jeweiligen Amin-Precursors. L-Dopa, das dabei zum größten Teil peripher angereichert und decarboxyliert wird, kann die Blut-Hirn-Schranke überschreiten und so zu einer zentralen Erhöhung des DA- und NA-Gehaltes führen (CARLSSON et al. 1958, PLETSCHER und GEY 1962, NG et al. 1970, EWERETT und BORCHERDING 1970, BROGDEN et al. 1971, MAJ et al. 1971). Noch spezifischer wird dieser Effekt nach Gabe eines peripheren Decarboxylasehemmstoffes. In diesem Fall kann das zugeführte Dopa peripher nicht decarboxyliert werden und geht daher in verstärktem Maße in das Gehirn über (BARTHOLINI et al. 1967, BUTCHER et al. 1970).

Entsprechend führt die Verabreichung von 5-HTP zu einer Erhöhung des zentralen 5-HT-Gehaltes (UDENFRIEND et al. 1957, BOGDANSKI et al. 1958, GREEN und SAWYER 1964). Auch hier läßt sich die Anreicherung von 5-HTP im Gehirn durch periphere Hemmung der Decarboxylase verstärken, bzw. nach Ansicht einiger Autoren überhaupt erst ermöglichen (de la TORRE et al. 1970, FUXE et al. 1971).

II. Methoden zur Prüfung der Krampfempfindlichkeit

Die Frage, in wieweit der zentrale Gehalt an biogenen Aminen einen Einfluß auf die Krampfempfindlichkeit hat, läßt sich mit Hilfe experimenteller Krampferzeugung am Tier untersuchen. Neben der Krämpfauslösung durch chronische epileptogene Läsionen (TOMAN und GOODMAN 1948) unterscheidet man elektrisch induzierte Krämpfe und chemisch induzierte Krämpfe. Die Erzeugung elektrisch induzierter Krämpfe erfolgt meist über Cornealelektroden mit Wechselstrom von 50 - 60 Hz bei einer Impulsdauer von 0,2 sec (GOODMAN et al. 1949). Je nach der Stromstärke kommt es hierbei zum minimalen Krampf (Schwellenkrampf), der durch einen klonischen Krampf der Muskulatur von Kopf und Vordergliedmaßen gekennzeichnet ist, bzw. zum maximalen Krampf, der mit einer tonischen Extension der hinteren Extremitäten einhergeht. Bei Verwendung von Rechteckimpulsserien anstelle des Wechselstroms kommt es zur Ausbildung psychomotorischer Krämpfe. Hierbei nehmen die Tiere eine eigentümliche aufrechte Haltung ein, und es zeigen sich Automatismen und katatonie Zustände, die weitgehend unabhängig von der Stromstärke sind (STUMPF 1962).

Als chemisches Krampfgift steht Pentetrazol zur Verfügung, das intravenös oder subcutan verabreicht wird. Auch hier kann man zwischen einem Schwellenkrampftest mit minimalen klonischen Krämpfen und einem Maximalkrampftest, der zum tonischen Streckkrampf der Extremitäten führt, unterscheiden (ORLOFF et al. 1949, GOODMAN et al. 1953).

III. Literaturübersicht

Ein Zusammenhang zwischen dem zentralen Gehalt an biogenen Aminen und der Krampfempfindlichkeit wurde zum ersten Mal 1954 von CHEN et al. angedeutet, die nach Reserpin-Behandlung bei Mäusen eine deutliche Senkung der Elektroschock-Krampfschwelle feststellten. CHEN et al. (1968 a) kamen zu dem Ergebnis, daß die Extensorkrampfschwelle ein zuverlässiger Indikator für den zentralen Gehalt an aktiven biogenen Aminen ist. 1959 entdeckten PROCKOP et al. die antikonvulsive Wirkung von MAO-Hemmstoffen. Sie stellten an Ratten im Elektroschock fest, daß die tonische Extensionsphase, die normalerweise die letzte Phase des Krampfes darstellt, durch Verabreichung von MAO-Hemmstoffen unterdrückt wurde. SCHLESINGER et al. berichteten 1965 von einem Mäusestamm mit ausgeprägter Empfindlichkeit gegenüber audiogenen Krämpfen. Diese Tiere wiesen einen niedrigeren zentralen Gehalt an NA und 5-HT auf als Vergleichstiere mit normaler Empfindlichkeit. Entsprechend fanden SCUDDER et al. (1966) bei einer Untersuchung verschiedener Mäusestämme die längste Latenzperiode im Elektroschock bei dem Stamm mit den höchsten NA-, DA- und 5-HT-Werten. Die sich ergebende Frage, welche Bedeutung jedem einzelnen dieser Amine im Krampfgeschehen zukommt, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. So traten BONNY-CASTLE et al. 1957 für eine besondere Bedeutung des 5-HT ein, da sie bei Ratten für eine Reihe von antikonvulsiven Stoffen eine Erhöhung des zentralen 5-HT-Gehaltes nachweisen konnten. Allerdings brachte die Verabreichung von 5-HTP in ihren Versuchen keinen Schutz gegen eine konvulsive Pentetrazoldosis. KOBINGER bestätigte 1958 die Bedeutung des zentralen 5-HT-Gehaltes. Er fand bei Mäusen nach 5-HTP-Gabe, und in geringerem Maße auch nach L-Dopa, eine verminderte Empfindlichkeit im Pentetrazolkrampf; verstärkt war dieser Effekt bei gleichzeitiger Hemmung der Monoaminoxidase. Von ähnlichen Ergebnissen berichteten SCHLESINGER et al. (1968) und de la TORRE und MULLAN (1970). Umgekehrt führte eine Verminderung des zentralen 5-HT-Gehaltes infolge Synthesehemmung mit p-CPA

zu einer erhöhten Krampferregbarkeit sowohl im Elektroschock als auch im Pentetrazolkrampf (KOE und WEISSMAN 1966, de la TORRE und MULLAN 1970, ALEXANDER und KOPELOFF 1970).

Für einen direkten Einfluß des zentralen NA auf die Krampfempfindlichkeit sprachen sich SWINYARD et al. (1964) und PFEIFER und GALAMBOS (1967) aus, während de SCHAEPPDRYVER et al. (1962) die entscheidende Bedeutung für die Krampfempfindlichkeit des Kaninchens im zentralen DA-Gehalt sahen. CHEN et al. (1968 b) berichteten über eine Krampfschwelkensenkung im Elektroschock der Maus nach α -MT, also nach Verminderung des zentralen NA- und DA-Gehaltes. Dieses Ergebnis wurde 1970 von RUDZIK und JOHNSON bestätigt, die eine besondere Bedeutung in der Wahl des Krampfmodells sahen. Es kam in ihren Versuchen zu einer Senkung der Elektroschock-Krampfschwelle nach Reserpin, Disulfiram und α -MT, und zu einer Senkung der Pentetrazol-Krampfschwelle nach Reserpin und p-CPA. Daraus leiteten sie eine besondere Bedeutung des NA für den Elektroschock und des 5-HT für den Pentetrazolkrampf ab, während sie dem DA keinen deutlichen Einfluß auf die Krampfempfindlichkeit zusprachen. Im Gegensatz hierzu kamen AZZARO et al. (1972) zu dem Ergebnis, daß eine Senkung der Elektroschock-Krampfschwelle bei der Maus nur nach Verminderung aller drei biogenen Amine eintritt.

Auch zentral wirksame Antagonisten der biogenen Amine wurden herangezogen, um die Bedeutung dieser Amine für das Krampfgeschehen zu untersuchen. So fanden CHEN et al. (1968 b) eine Krampfschwelkensenkung im Elektroschock der Maus nach Verabreichung des α -Adrenolytikums Phentolamin und eine geringgradige Erhöhung der Krampfschwelle nach Blockierung der β -Rezeptoren durch Pronethalol. Haloperidol, das in niedrigen Dosen als spezifischer DA-Antagonist wirkt und in höheren Dosen die adrenergen α -Rezeptoren blockiert (CARLSSON und LINDQVIST 1963, JANSSEN et al. 1965, ANDÉN et al. 1967, 1970, 1972, FLORIO und LONGO 1971, COOLS 1971), führte nach der DA-antagonistischen Dosis zur Krampfschwelkensenkung und nach der α -adrenolytischen Dosis zur Erhöhung der Krampfschwelle (CHEN et al. 1968 b).

Als 5-HT-Antagonist mit relativ wenig Nebeneffekten steht Cyproheptadin zur Verfügung, das in niedriger Dosierung 5-HT-antagonistisch, in höheren Dosen jedoch adrenolytisch wirkt (STONE et al. 1961). Von einem antikonvulsiven Effekt adrenolytisch wirkender Cyproheptadin-Dosen im Elektrokrampf bei Ratten berichteten SAXENA et al. (1969).

Eine Beziehung zu den zentralen biogenen Aminen besteht auch für das Amphetamin und seine Derivate, und so war es naheliegend, auch diese Stoffe auf ihre antikonvulsive Wirkung zu testen. In der Epilepsiebehandlung hatte man bereits die Erfahrung gemacht, daß Amphetaminverabreichung die sedativen Nebenwirkungen der Antiepileptika aufhob und dabei keineswegs zu einer Verminderung der antikonvulsiven Wirkung, sondern eher zu einer Verstärkung führte (ROBINSON 1941, LIVINGSTON et al. 1948, SCHOLL 1962). Eine umgekehrte Beziehung zwischen Krampfempfindlichkeit und Erregungsgrad beobachteten auch STILLE (1953) und PINEL und CHOROVER (1972). Die psychomotorisch stimulierende Wirkung des d-Amphetamin wird zurückgeführt auf eine Freisetzung von neuronalem NA und eine Erhöhung des DA-Umsatzes (van ROSSUM et al. 1962, SMITH 1965, WEISSMAN et al. 1966, SULSER et al. 1968, GROPPETTI et al. 1970). Aus der Hemmung der Amphetaminwirkung durch α -MT, nicht aber durch Reserpin, schloß man, daß für diese Wirkung ein "funktioneller Pool" mit frisch synthetisiertem NA erforderlich ist, und daß Amphetamin nur bei kontinuierlicher Catecholaminsynthese wirksam sein kann (FREY und MAGNUSSEN 1968, SCHEEL-KRÜGER 1971). Während d-Amphetamin auf diese Art den zentralen Catecholaminumsatz steigert, wird für sein p-Cl-Derivat ein entsprechender tryptaminerger Mechanismus diskutiert. Nach Verabreichung von p-Cl-Amphetamin fand man bei Ratten eine lang anhaltende zentrale Verminderung von 5-HT und seinem Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) (PLETSCHER et al. 1964, FULLER et al. 1965, KAERGAARD NIELSEN et al. 1967). PLETSCHER et al. (1964) und FULLER (1966) vermuteten, daß p-Cl-Amphetamin selektiv 5-HT freisetzt und die Monoaminoxidase hemmt, während SANDERS-BUSH und SULSER (1970)

die 5-HT-Senkung auf eine Hemmung der Tryptophan-Hydroxylase zurückführen. Ebenfalls für eine 5-HT-Freisetzung durch p-Cl-Amphetamin sprachen sich FREY und MAGNUSSEN (1968) aus. Sie stellten fest, daß sich die stimulierende Wirkung des p-Cl-Amphetamin durch niedrige, 5-HT-antagonistische Cyproheptadin-Gaben hemmen ließ. Darüber hinaus kamen sie zu dem Ergebnis, daß auch das zentrale NA an der p-Cl-Amphetaminwirkung beteiligt ist, indem das freigesetzte 5-HT seinerseits NA freisetzt und dadurch zu einem stimulierenden Effekt führt. Diese Theorie wurde auch von STRADA et al. (1970) vertreten.

Den positiven Einfluß einer Amphetaminbehandlung auf die krampfhemmende Wirkung der Antikonvulsiva konnte FREY (1964) im Tierexperiment nicht bestätigen. Hierfür machten FREY und KAMPMANN (1966) eine amphetaminbedingte Resorptionsverzögerung der Antikonvulsiva verantwortlich. Auch der direkte Einfluß des Amphetamin und p-Cl-Amphetamin auf die Krampfempfindlichkeit ist bisher umstritten. Von einer Erhöhung der Krampfschwelle im Elektroschock nach Amphetamingabe berichteten FREY (1964) und RUDZIK und JOHNSON (1970), während SPENCER und TURNER (1969) eine Verstärkung der konvulsiven Wirkung von Pentetrazol beobachteten. p-Cl-Amphetamin führt nach RUDZIK und JOHNSON (1970) zu einer Krampfschwellenerhöhung im Pentetrazolkrampf, KAERGAARD NIELSEN et al. (1967) konnten jedoch keine Veränderung der Krampfempfindlichkeit im Elektroschock und im Pentetrazolkrampf feststellen.

Die bisherigen Ergebnisse lassen zweifellos eine Bedeutung der zentralen biogenen Amine für das Krampfgeschehen erkennen, wobei jedoch die Rolle der einzelnen Amine umstritten ist. Im folgenden sollte daher versucht werden, durch gezielte Eingriffe in die Biosynthese von NA, DA und 5-HT, sowie durch Verabreichung spezifischer zentral wirksamer Antagonisten, den Einfluß dieser Amine auf die Krampfempfindlichkeit zu klären.

METHODIK

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen mit einem Gewicht von 22 - 27 g und an 110 - 140 g schweren weiblichen Wistar - II - Ratten (Tierzüchterei Brünger; D-4801 Bokel) durchgeführt. Die Tiere wurden in konventioneller Haltung in Makrolon-Standardkäfigen Typ III untergebracht, wobei die Anzahl pro Käfig jeweils 5 Ratten bzw. 10 Mäuse betrug. Futter (pelletiertes Altromin R-10) und Wasser standen ad libitum zur Verfügung. Die Versuche erfolgten bei einer Umgebungstemperatur von ca. 24° C und soweit es möglich war am Vormittag, um tageszeitliche Schwankungen im Amingehalt weitgehend auszuschalten.

Bestimmung der Krampfschwellen

Die Bestimmung der Krampfschwellen erfolgte an Gruppen von jeweils 10 männlichen und 10 weiblichen Mäusen bzw. 20 weiblichen Ratten.

Als Krampfschwelle wurde die Spannung bezeichnet, die bei 50 % der Tiere das gewünschte Krampfereignis auslöst. Sie kann analog zur ED_{50} als EV_{50} bezeichnet werden.

Die Elektroschock-Krampfschwelle wurde mit Hilfe eines Elektroschockapparates (Lafayette Instrument Co.) bestimmt, der bei einer Wechselspannung von 220 Volt und 50 Hz und bei einem Vorwiderstand von 10 k-Ohm eine stufenlos regulierbare sinusförmige Spannung von 0 - 500 Volt lieferte.

Die Krampfschwelle wurde durch Reizung über Cornealelektroden bei einer Impulsdauer von 0.2 sec nach der "up-and-down" - Methode (KIMBALL et al. 1957) bestimmt. Hierfür wurde zunächst eine Reihe von Spannungen mit logarithmisch gleichen Abständen aufgestellt. Die Spannung für das erste Tier wurde nahe der vermutlichen Krampfschwelle gewählt, und je nachdem ob es positiv oder negativ reagierte, wurde das zweite Tier mit der nächst höheren bzw. nächst niedrigeren Spannung getestet (s. Abbildung 1).

Abbildung 1

Spannung		Versuchstiere																			
Volt	Log	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
95	1,98											-				-					
107	2,03								-	+		-		+		-					+
120	2,08	-	-				+	+						+				-		+	
135	2,13	+	-		+														+		
151	2,18				+																

Nach Untersuchung einer vorher festgesetzten Tierzahl wurden die Krampfschwelle (Volt) und die Streuung (Vertrauensbereich für 95 % Wahrscheinlichkeit) logarithmisch ermittelt. In dem angeführten Beispiel errechnet sich eine Spannung von 118 V (106 - 131).

Diese Methode hatte in einem Vorversuch Übereinstimmung mit der Methode nach LITCHFIELD und WILCOXON (1949) ergeben.

Kriterium für die Krampfschwelle war für Mäuse der tonische Streckkrampf der Hintergliedmaßen. Da bei Ratten diese Krampfphase erst mit Spannungen von mehr als 400 Volt auszulösen war, wurde hier der Streckkrampf der Vordergliedmaßen, der schon bei geringeren Spannungen auftrat, als Krampfkriterium benutzt.

Die Pentetrazol-Krampfschwelle wurde nach HINT und RICHTER (1958) mit Hilfe eines automatischen Infusionsgerätes (Syringe pump model 351, Sage Instruments) bestimmt. Hierbei erhielten die freibeweglichen Tiere eine kontinuierliche Pentetrazolinfusion (Cardiazol^R, Knoll-AG) über einen ca. 30 cm langen PVC-Schlauch in die Schwanzvene. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug für Mäuse 0.3 ml/min einer 1%igen Pentetrazollösung und für Ratten 0.6 ml/min einer 2%igen Lösung. Kriterium für die Krampfschwelle war der Beginn des klonischen Krampfes. Bei Mäusen wurde zusätzlich auch der Zeitpunkt des tonischen

Streckkrampfes festgehalten, während bei Ratten darauf verzichtet wurde, da hier der Streckkrampf sehr unregelmäßig, z.T. mit einer Verzögerung von 1 - 2 min und bei einem Teil der Tiere überhaupt nicht auftrat. Aus der Infusionsdauer bis zum Auftreten des klonischen Krampfes bzw. des tonischen Streckkrampfes wurde die verabreichte Pentetrazoldosis in mg/kg als Krampfschwelle für jedes einzelne Tier ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte durch Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichungen. Die Signifikanzwerte wurden im Student-Test bestimmt.

Folgende Behandlungen wurden an Gruppen von jeweils 20 Tieren vorgenommen:

A. Mäuse

Substanz	Dosis	Vorbehandlungszeit
L-Dopa (Serva, Heidelberg)	200 mg/kg i.p.	30 min
α -MT (AB Hässle, Göteborg)	100 mg/kg i.p.	1, 2 u. 4 h
Disulfiram (Dumex AS., Kopenhagen)	400 mg/kg oral	6 u. 16 h
FLA 63 (AB Hässle, Göteborg)	40 mg/kg i.p.	2 u. 4 h
Haloperidol ^R (Janssen GmbH, Düsseldorf)	0,1 mg/kg i.p.	2, 4 u. 6 h
Phentolamin (Regitin ^R , CIBA AG, Wehr/Baden)	1 mg/kg i.p.	20 min
Propранолol.HCl (Dociton ^R , Rhein-Pharma, Heidelberg)	0,5 u. 2 mg/kg i.p.	5 bzw. 20 min
5-HTP (Serva, Heidelberg)	100 mg/kg i.p.	30 min
p-CPA (AB Hässle, Göteborg)	2 u. 3x300 mg/kg oral	24 h
Cyproheptadin.HCl (Sharp u. Dohme GmbH., München)	0,1 u. 0,2 mg/kg i.p.	30 min
d-Amphetaminsulfat (E. Merck, Darmstadt)	1, 2 u. 4 mg/kg oral	30 min
d-p-Chloramphetaminhydro- gentartrat (Leo Pharmaceutical Prod.Ballerup)	2, 4 u. 8 mg/kg oral u. 4x4 mg/kg oral	1, 4 u. 24 h 24 h

B. Ratten

Substanz	Dosis	Vorbehandlungszeit
L-Dopa (Serva, Heidelberg)	200 mg/kg i.p.	30 min
α -MT (AB Hässle, Göteborg)	100 mg/kg i.p.	2 h
Disulfiram (Dumex AS., Kopenhagen)	400 mg/kg oral	6 h
FLA 63 (AB Hässle, Göteborg)	40 mg/kg i.p.	2 h
5-HTP (Serva, Heidelberg)	100 mg/kg i.p.	30 min
p-CPA (AB Hässle, Göteborg)	300 mg/kg oral	48 h

p-CPA wurde Mäusen in der Dosierung von 300 mg/kg/Tag an 2 und 3 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben. Der Krampftest erfolgte jeweils 24 Stunden nach der letzten Behandlung. d-p-Chloramphetamin wurde in der Dosierung von 4 mg/kg an 4 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Der Krampftest erfolgte am 5. Tag.

p-CPA und Disulfiram wurden oral als Suspension in Gummi arabicum (5%ig) verabreicht, während alle übrigen Substanzen, sofern sie nicht wasserlöslich waren, unter Zusatz von verdünnter Salzsäure in Lösung gebracht wurden.

Um unspezifische Effekte einer zu hohen Flüssigkeitszufuhr zu vermeiden, betrug das Injektionsvolumen für Mäuse 10 ml/kg (KAMPMANN und FREY 1963) und für Ratten je nach Löslichkeit der betreffenden Substanz 3 - 6 ml/kg.

Biochemische Bestimmungen

Bei Gruppen von jeweils mindestens 6 Tieren wurde nach Vorbehandlung mit α -MT, Disulfiram, FLA 63 und p-CPA, sowie bei Mäusen auch nach d-Amphetamin und d-p-Cl-Amphetamin, der zentrale Gehalt an NA, DA, 5-HT und 5-HIAA fluorometrisch bestimmt.

NA- und DA-Bestimmung

Die NA- und DA-Bestimmung erfolgte nach der Methode von CHANG (1964). Diese Methode stellt eine Kombination von Butanol-Extraktion und Aluminiumoxyd-Adsorption dar, und weist infolge sehr niedriger Fluoreszenz der Leerwerte eine hohe Empfindlichkeit (10 - 20 ng) auf.

Die Tiere wurden decapitiert und das gesamte Gehirn sofort in 10 ml gekühltem Butanol-HCl mit 0,3 g NaCl homogenisiert und anschließend zentrifugiert. 5 ml des Überstandes wurden mit 10 ml n-Heptan und 5 ml H₂O 2 min geschüttelt und dann zentrifugiert. Zur Adsorption der Catecholamine wurden 5 ml der Wasserphase mit 0,2 g Aluminiumoxyd versetzt und nach Einstellung des pH auf 7 - 7,5 durch Hinzufügen von 1 ml 2 m Natriumacetat 5 min geschüttelt und anschließend zentrifugiert. Nach Absaugen des Überstandes wurden die Catecholamine durch 5 min langes Schütteln mit 3 ml 0,1 m Essigsäure aus dem Aluminiumoxyd eluiert. 1 ml des Eluates (pH $\sim$ 4) wurde mit 0,2 ml 0,1 m EDTA-Reagenz (EDTA in 1 m Natriumacetat, pH 6,7 - 7) versetzt und der pH der Lösung auf ca. 6,5 eingestellt.

Die Oxydation der Catecholamine erfolgte durch Hinzufügen von 0,1 ml 0,1 n alkoholischer Jodlösung (1,27 g Jod in 100 ml absolutem Äthanol). Nach genau 2 min wurde die Oxydation durch 0,2 ml alkalische Sulfidlösung (1 ml wässrige Natrium-Sulfidlösung (25%ig) + 9 ml 5 n NaOH) unterbrochen und nach weiteren 2 min der pH der Lösung durch Hinzufügen von 0,2 ml 5 n Essigsäure auf 5,4 eingestellt.

Zur NA-Bestimmung wurde die Fluoreszenz nach 60 min im Zeiss-Spektralfuorometer mit 2 Monochromatoren (ZFM 4 C) bei einer Anregungswellenlänge von 385 nm und einer Fluoreszenzwellenlänge von 485 nm gemessen.

Für die DA-Bestimmung wurde die Lösung im kochenden Wasserbad 5 min erhitzt und anschließend nach Anregung bei 320 nm die Fluoreszenz bei 370 nm gemessen.

Die Ausbeute sowohl für NA als auch für DA wurde von CHANG (1964) mit 65 - 80 % angegeben. In den vorliegenden Bestimmungen betrug sie durchschnittlich 80 %.

5-HT und 5-HIAA-Bestimmung

Die Bestimmung von 5-HT und 5-HIAA erfolgte nach der Methode von CURZON und GREEN (1970). 5-HT und 5-HIAA werden dabei mit Hilfe von o-Phthalaldehyd (OPT) und L-Cystein in fluoreszierende Verbindungen überführt.

Das gesamte Gehirn wurde in 5 ml gekühltem n-Butanol-HCl mit 0,3 g NaCl homogenisiert und anschließend 5 min zentrifugiert. 2,5 ml des Überstandes wurden mit 5 ml n-Heptan und 0,4 ml 0,1 n HCl + 0,1 % L-Cystein 5 min geschüttelt. Nach Trennung der Phasen durch Zentrifugation wurden 5 ml der organischen Phase zur 5-HIAA-Bestimmung zurückgestellt.

Die 5-HT-Bestimmung erfolgte in 0,1 ml der wässrigen Phase, die mit 0,6 ml 0,004%iger OPT-Lösung in 10 n HCl versetzt und 15 min im kochenden Wasserbad erhitzt wurden. Nach Abkühlung wurde die Fluoreszenz im Zeiss-Spektralfluorometer bei einer Anregungswellenlänge von 360 nm und einer Fluoreszenzwellenlänge von 470 nm gemessen.

Zur 5-HIAA-Bestimmung wurden die 5 ml der organischen Phase mit 0,6 ml 0,5 m Phosphatpuffer (pH 7) 10 min geschüttelt und anschließend zentrifugiert. 0,2 ml der wässrigen Phase wurden mit 0,02 ml 1%iger Cysteinlösung, 0,4 ml konz. HCl, 0,02 ml 0,1%iger OPT-Methanollösung und 0,02 ml 0,02%iger wässriger Natriumperiodatlösung gemischt, 30 min stehen gelassen und 10 min im kochenden Wasserbad erhitzt. Nach Anregung bei 360 nm wurde die Fluoreszenz bei 470 nm gemessen.

Die Ausbeute betrug für 5-HT 80 - 90 %, für 5-HIAA 70 - 80 %.

Alle Proben wurden gegen einen Chinidinstandard gemessen. Aus der Fluoreszenz wurde nach Abzug des Leerwertes mit Hilfe einer Eichkurve der Gehalt in µg/g Gehirn bestimmt.

ERGEBNISSE

A Elektroschock

1 Kontrollwerte

1 a Mäuse (Tabelle 1)

Die Krampfschwelle EV_{50} der Kontrolltiere wurde an 30 unbehandelten Mäusen bestimmt. Sie lag bei 113 V mit einem Vertrauensbereich für 95 % Wahrscheinlichkeit von 105 - 120 V. Die Krampfschwellenbestimmung nach LITCHFIELD und WILCOXON (1949) hatte eine EV_{50} von 110 V ergeben, mit einem Vertrauensbereich von 103 - 116 V (an 60 unbehandelten Mäusen bestimmt), und zeigte somit gute Übereinstimmung mit der "up-and-down"-Methode nach KIMBALL et al. (1957). Über ein Ampèremeter wurde an einigen weiteren Tieren die Stromstärke bei einer Schockdauer von einigen Sekunden gemessen. Dabei ergab sich für die EV_{50} eine Stromstärke von ca. 9 mA. Aus dem am Tier gemessenen Spannungsabfall und der Stromstärke errechnete ØSTERGAARD (persönliche Mitteilung) den Körperwiderstand der Maus mit 2 - 3 k-Ohm.

1 b Ratten (Tabelle 2)

Die EV_{50} für den tonischen Streckkrampf der Vordergliedmaßen betrug für Kontrolltiere ($n = 50$) 325 V mit einem Vertrauensbereich von 313 - 337 V. Die entsprechende Stromstärke während des Schocks betrug ca. 25 mA.

2 Eingriffe in die Catecholamin-Biosynthese

2 a Mäuse (Tabelle 1)

Erhöhung der Catecholamin-Syntheserate durch Verabreichung von L-Dopa (200 mg/kg) führte zu einer hochsignifikanten Erhöhung der Krampfschwelle auf 138 V. Hemmung der Catecholaminsynthese mit 100 mg/kg α -MT hatte

nach 2 Stunden den maximalen Effekt in Form einer mittelgradigen Senkung der Krampfschwelle auf 105 V. Die DA- β -Hydroxylasehemmer Disulfiram und FLA 63 führten zu einer noch stärkeren Verminderung als α -MT : 6 Stunden nach 400 mg/kg Disulfiram lag die Krampfschwelle bei 99 V, während dieser Effekt nach 16 Stunden Vorbehandlungszeit nur noch abgeschwächt und nicht mehr signifikant war. FLA 63 (40 mg/kg) verursachte sowohl nach 2 als auch nach 4 Stunden eine signifikante Senkung der Krampfschwelle auf 98 bzw. 102 V.

2 b Ratten (Tabelle 3)

L-Dopa führte auch bei Ratten zu einer deutlichen Erhöhung der Krampfschwelle auf 352 V. Eine Erniedrigung ergab sich 2 Stunden nach α -MT (284 V), 6 Stunden nach Disulfiram (294 V) und 2 Stunden nach FLA 63 (250 V).

3 Verabreichung spezifischer Catecholamin-Antagonisten (Tabelle 1)

Der Einfluß der spezifischen Antagonisten der biogenen Amine auf die Krampfempfindlichkeit wurde nur an Mäusen untersucht. Der DA-Antagonist Haloperidol (0,1 mg/kg) hatte 2, 4 und 6 Stunden nach Verabreichung keine signifikante Änderung der Krampfschwelle zur Folge. Das gleiche Ergebnis fand sich nach Blockierung der adrenergen β -Rezeptoren durch 0,5 und durch 2 mg/kg Propranolol. Dagegen führte das α -Adrenolytikum Phentolamin (1 mg/kg) zu einer deutlichen Krampfschwellensenkung auf 97 V.

4 Eingriffe in die 5-HT-Biosynthese

4 a Mäuse (Tabelle 1)

Erhöhung der 5-HT-Syntheserate durch 100 mg/kg 5-HTP erhöhte die Krampfschwelle auf 123 V. Dagegen kam es nach 3-tägiger Verabreichung von 300 mg/kg p-CPA zu einer hochsignifikanten Senkung der Krampfschwelle auf 87 V. Eine nur 2-tägige Behandlung hatte keinen deutlichen Einfluß auf die Krampfempfindlichkeit.

4 b Ratten (Tabelle 3)

Auch bei Ratten erhöhte 5-HTP die Krampfschwelle auf 345 V. Eine einmalige Verabreichung von 300 mg/kg p-CPA hatte nach 48 Stunden eine hochsignifikante Krampfschwellensenkung auf 233 V zur Folge.

5 Verabreichung des 5-HT-Antagonisten Cyproheptadin (Tabelle 1)

Bei Mäusen kam es sowohl nach 0,1 als auch nach 0,2 mg/kg Cyproheptadin zu einer deutlichen Erniedrigung der Krampfschwelle auf 100 V bzw. 97 V.

B Pentetrazolkrampf

1 Kontrollwerte

1 a Mäuse (Tabelle 2)

In Abständen von einer Woche wurde an Gruppen von jeweils 20 unbehandelten Mäusen die Pentetrazol-Krampfschwelle bestimmt. Der Mittelwert (gewogenes arithmetisches Mittel) von 6 Bestimmungen an insgesamt 113 Mäusen betrug 48,9 mg/kg mit einer Standardabweichung von $\pm 5,1$ für den klonischen Krampf und 98,4 mg/kg $\pm 21,4$ für den tonischen Streckkrampf.

1 b Ratten (Tabelle 4)

Die Pentetrazol-Krampfschwelle der Kontrolltiere wurde an 20 unbehandelten Ratten bestimmt. Für den klonischen Krampf ergab sich ein Wert von 38,5 mg/kg mit einer Standardabweichung von $\pm 4,9$.

2 Eingriffe in die Catecholamin-Biosynthese

2 a Mäuse (Tabelle 2)

L-Dopa führte zu einer hochsignifikanten Schwellenerhöhung für den klonischen Krampf auf 61,2 mg/kg. α -MT (2 Stunden) und Disulfiram (6 und 16 Stunden) verursachten eine etwa gleich starke Schwellensenkung für den

klonischen Krampf auf ca. 44 mg/kg. Noch stärker wirksam war FLA 63 : neben einer Schwellensenkung für den klonischen Krampf auf 36,9 mg/kg (2 Stunden) bzw. 43,8 mg/kg (4 Stunden) wurde auch der tonische Streckkrampf signifikant gesenkt auf 57,4 mg/kg (2 Stunden) bzw. 74,3 mg/kg (4 Stunden).

2 b Ratten (Tabelle 4)

L-Dopa hatte bei Ratten keinen Einfluß auf die Krampfempfindlichkeit. Dagegen kam es nach α -MT zu einer geringgradigen Erniedrigung der Krampfschwelle auf 35,4 mg/kg. Ebenfalls krampfschwellensenkend wirkten Disulfiram und FLA 63, wobei das letzte etwas stärker wirksam war.

3 Verabreichung spezifischer Catecholamin-Antagonisten (Tabelle 2)

Entsprechend den Ergebnissen im Elektroschock führte Haloperidol auch im Pentetrazolkrampf der Maus zu keiner Änderung der Krampfschwelle. Phentolamin zeigte ebenfalls keinen deutlichen Einfluß. Nur Blockierung der adrenergen β -Rezeptoren durch Propranolol hatte eine Erniedrigung der Krampfschwelle zur Folge: 5 min nach Verabreichung von 0,5 mg/kg kam es zu einer geringgradigen Schwellensenkung für den klonischen Krampf auf 45,9 mg/kg. 20 min nach 2 mg/kg war die klonische Krampfschwelle noch deutlicher gesenkt auf 43,4 mg/kg, und zusätzlich ergab sich auch eine Erniedrigung für den tonischen Streckkrampf auf 83,9 mg/kg.

4 Eingriffe in die 5-HT-Biosynthese

4 a Mäuse (Tabelle 2)

5-HTP verursachte eine hochsignifikante Erhöhung der Schwelle für den klonischen Krampf auf 56,6 mg/kg. Die Schwelle für den tonischen Streckkrampf wurde erhöht auf 114,7 mg/kg, diese Änderung war jedoch - infolge der großen Streuung - nicht signifikant.

p-CPA senkte nur nach 3-tägiger Verabreichung die Krampfschwelle für den tonischen Streckkrampf auf 74,1 mg/kg.

4 b Ratten (Tabelle 4)

Nach 5-HTP kam es auch bei Ratten zu einer hochsignifikanten Erhöhung der Krampfschwelle auf 44,2 mg/kg. p-CPA erniedrigte 48 Stunden nach einmaliger Verabreichung die Krampfschwelle auf 34,3 mg/kg.

5 Verabreichung des 5-HT-Antagonisten Cyproheptadin (Tabelle 2)

Während 0,1 mg/kg Cyproheptadin bei Mäusen keinen Einfluß auf die Krampfempfindlichkeit hatte, ergab sich bei einer Dosierung von 0,2 mg/kg eine hochsignifikante Schwellensenkung für den tonischen Streckkrampf auf 79,1 mg/kg.

C Verabreichung von d-Amphetamin und d-p-Cl-Amphetamin bei Mäusen

1 d-Amphetaminsulfat (Tabelle 5)

1 a Elektroschock

Im Elektroschock kam es nur nach der höchsten Amphetamin-Dosis von 4 mg/kg zu einer signifikanten Erhöhung der Krampfschwelle auf 137 V.

1 b Pentetrazolkrampf

Sowohl 2 als auch 4 mg/kg d-Amphetamin führten zu einer hochsignifikanten Schwellenerhöhung für den klonischen Krampf auf 55,4 bzw. 56,8 mg/kg.

2 d-p-Cl-Amphetaminhydrogentartrat (Tabelle 6)

2 a Elektroschock

1 Stunde nach Vorbehandlung mit 8 mg/kg d-p-Cl-Amphetamin kam es zu einer deutlichen Erhöhung der Krampfschwelle auf 145 V. Nach 4 Stunden ergaben sowohl 4 als auch 8 mg/kg eine Erhöhung auf 131 V bzw. 143 V, während nach 24 Stunden nur noch 8 mg/kg eine geringe Krampfschwellenerhöhung auf 126 V zur Folge hatten.

Die 4-tägige Verabreichung von 4 mg/kg p-Cl-Amphetamin senkte die Krampfschwelle auf 104 V.

2 b Pentetrazolkampf

1 Stunde nach Verabreichung von 4 und 8 mg/kg p-Cl-Amphetamin kam es zu einer signifikanten Erhöhung beider Krampfschwellen, wobei der Effekt nach 4 mg/kg (klonischer Krampf : 55,4 mg/kg, tonischer Streckkrampf : 117 mg/kg) etwas stärker war als nach 8 mg/kg (klonischer Krampf : 54,1 mg/kg, tonischer Streckkrampf 110,2 mg/kg).

Nach 4 Stunden wurde die klonische Krampfschwelle nur durch 8 mg/kg p-Cl-Amphetamin auf 55,7 mg/kg erhöht. Die Schwelle für den Streckkrampf fand sich nach 2,4 und 8 mg/kg erhöht auf 105,8, 114,6 bzw. 118,1 mg/kg.

Nach 24 Stunden war keine Beeinflussung der Krampfschwellen mehr festzustellen.

Die 4-tägige Verabreichung von 4 mg/kg p-Cl-Amphetamin führte zu keiner Krampfschwellenänderung.

D Biochemische Bestimmungen (Tabellen 7, 8, 9)

α-MT (100 mg/kg) führte sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen nach 2 Stunden zu einer signifikanten Verminderung des zentralen NA-Gehaltes bei gleichzeitiger Erhöhung der 5-HT-Konzentration. Bei Ratten kam es darüber hinaus zu einer Verminderung von DA und 5-HIAA.

Disulfiram (400 mg/kg) hatte bei Mäusen 6 und 16 Stunden nach Verabreichung eine spezifische Senkung des NA-Gehaltes zur Folge. Ratten zeigten nach 6 Stunden neben der NA-Verminderung auch erniedrigte 5-HIAA-Werte.

FLA 63 führte 2 Stunden nach Verabreichung von 40 mg/kg bei Mäusen zu einer hochsignifikanten NA-Verminderung bei gleichzeitiger Erhöhung von DA und 5-HIAA. Bei Ratten kam es dagegen zu einer geringgradigen Senkung des NA- und DA-Gehaltes, einer stärkeren Senkung der 5-HIAA-Konzentration und zu einer Erhöhung des 5-HT-Gehaltes.

p-CPA (300 mg/kg) bewirkte bei Mäusen nach 3-tägiger Verabreichung eine beträchtliche 5-HT und 5-HIAA-Verminderung, während NA und DA nicht beeinflusst wurden. Bei Ratten kam es 48 Stunden nach einmaliger Gabe von p-CPA zu einer noch stärkeren 5-HT und 5-HIAA-Senkung auf 20 % (5-HT) bzw. 10 % (5-HIAA) der Kontrollwerte und darüber hinaus auch zu einer Verminderung des NA-Gehaltes auf 80 % der Kontrollwerte.

d-Amphetaminsulfat verursachte bei Mäusen in der Dosierung von 1,2 und 4 mg/kg eine signifikante Erhöhung der DA-Konzentration, wobei die niedrigste Dosis den stärksten Effekt hatte und zusätzlich auch zu einer Senkung des 5-HIAA-Gehaltes führte.

d-p-Cl-Amphetaminhydrogentartrat (2,4 und 8 mg/kg) bewirkte bei Mäusen nach 1 Stunde sowie nach 4 Stunden eine starke 5-HIAA-Senkung, während der 5-HT-Gehalt nur durch 8 mg/kg 4 Stunden nach Verabreichung geringfügig vermindert wurde. Der NA-Gehalt fand sich 1 Stunde nach 2 und 8 mg/kg erhöht und 24 Stunden nach 2 mg/kg erniedrigt. Eine Erhöhung der zentralen DA-Konzentration erfolgte 4 Stunden nach 4 und 8 mg/kg sowie 24 Stunden nach 2 und 8 mg/kg.

Bei 4-tägiger Verabreichung von 4 mg/kg p-Cl-Amphetamin kam es zu einer signifikanten Senkung der NA- und 5-HIAA-Werte.

Tabelle 1

Beeinflussung der Elektroschock-Krampfschwelle bei Mäusen

Art der Vorbehandlung		Elektroschock-Krampfschwelle (Volt)	
Kontrollen		113	(105 - 120) ^{a)}
L-Dopa	200 mg/kg i.p. 30 min	138	(124 - 153) ^{xxx}
α -MT	100 mg/kg i.p. 1 h	113	(110 - 117)
α -MT	100 mg/kg i.p. 2 h	105	(99 - 111) ^x
α -MT	100 mg/kg i.p. 4 h	108	(98 - 120)
Disulfiram	400 mg/kg oral 6 h	99	(94 - 104) ^{xxx}
Disulfiram	400 mg/kg oral 16 h	107	(99 - 116)
FLA 63	40 mg/kg i.p. 2 h	98	(89 - 105) ^{xxx}
FLA 63	40 mg/kg i.p. 4 h	102	(99 - 106) ^{xx}
Haloperidol	0,1 mg/kg i.p. 2 h	107	(95 - 119)
Haloperidol	0,1 mg/kg i.p. 4 h	106	(100 - 112)
Haloperidol	0,1 mg/kg i.p. 6 h	115	(107 - 125)
Phentolamin	1 mg/kg i.p. 20 min	97	(92 - 103) ^{xx}
Propranolol	2 mg/kg i.p. 20 min	108	(101 - 115)
Propranolol	0.5 mg/kg i.p. 5 min	107	(99 - 116)
5-HTP	100 mg/kg i.p. 30 min	123	(112 - 132) ^x
p-CPA	2x300 mg/kg oral 24 h	104	(89 - 121)
p-CPA	3x300 mg/kg oral 24 h	87	(82 - 92) ^{xxx}
Cyproheptadin	0,1 mg/kg i.p. 30 min	100	(94 - 106) ^{xx}
Cyproheptadin	0,2 mg/kg i.p. 30 min	97	(93 - 103) ^{xxx}

^x $p < 0,05$

^{xx} $p < 0,01$

^{xxx} $p < 0,001$

^{a)} Vertrauensbereich für 95 % Wahrscheinlichkeit

Tabelle 2

Beeinflussung der Pentetrazol-Krampfschwelle bei Mäusen

Art der Vorbehandlung		Pentetrazol-Krampfschwelle (mg/kg)	
		klonischer Krampf	tonischer Streckkrampf
Kontrollen		48,9 ± 5,1 ^{a)}	98,4 ± 21,4 ^{a)}
L-Dopa	200 mg/kg i.p. 30 min	61,2 ± 8,5 ^{xxx}	95,0 ± 34,0
α-MT	100 mg/kg i.p. 2 h	44,5 ± 5,4 ^{xx}	87,8 ± 19,3
Disulfiram	400 mg/kg oral 6 h	43,9 ± 3,8 ^{xxx}	95,2 ± 19,4
Disulfiram	400 mg/kg oral 16 h	44,1 ± 4,8 ^{xx}	92,0 ± 22,8
FLA 63	40 mg/kg i.p. 2 h	36,9 ± 4,5 ^{xxx}	57,4 ± 11,5 ^{xxx}
FLA 63	40 mg/kg i.p. 4 h	43,8 ± 6,3 ^{xx}	74,3 ± 16,2 ^{xxx}
Haloperidol	0,1 mg/kg i.p. 4 h	48,5 ± 5,4	98,3 ± 33,4
Phentolamin	1 mg/kg i.p. 20 min	47,4 ± 5,1	90,0 ± 26,2
Propranolol	2 mg/kg i.p. 20 min	43,4 ± 3,9 ^{xxx}	83,9 ± 23,2 ^x
Propranolol	0,5 mg/kg i.p. 5 min	45,9 ± 3,3 ^x	89,6 ± 23,1
5-HTP	100 mg/kg i.p. 30 min	56,6 ± 8,1 ^{xxx}	114,7 ± 25,3
p-CPA	2x300 mg/kg oral 24 h	48,6 ± 5,4	90,8 ± 22,1 ^x
p-CPA	3x300 mg/kg oral 24 h	46,1 ± 4,9	74,1 ± 24,3 ^{xxx}
Cyproheptadin	0,1 mg/kg i.p. 30 min	48,6 ± 5,1	103,6 ± 18,9
Cyproheptadin	0,2 mg/kg i.p. 30 min	47,2 ± 4,3	79,1 ± 24,6 ^{xxx}

^x p < 0,05

^{xx} p < 0,01

^{xxx} p < 0,001

a) Bei dem Krampfschwellenwert der Kontrollen handelt es sich um den Mittelwert (gewogenes arithmetisches Mittel) ± Standardabweichung von jeweils 6 Bestimmungen, die im Abstand von einer Woche vorgenommen wurden. Die Signifikanzen beziehen sich auf die Kontrollwerte der jeweiligen Woche.

Tabelle 3

Beeinflussung der Elektroschock-Krampfschwelle bei Ratten

Art der Vorbehandlung		Elektroschock-Krampfschwelle (Volt)	
Kontrollen		325	(313 - 337) ^{a)}
L-Dopa	200 mg/kg i.p. 30 min	352	(332 - 372) ^{xx}
α -MT	100 mg/kg i.p. 2 h	284	(241 - 336) ^{xx}
Disulfiram	400 mg/kg oral 6 h	294	(274 - 316) ^{xxx}
FLA 63	40 mg/kg i.p. 2 h	250	(240 - 259) ^{xxx}
5-HTP	100 mg/kg i.p. 30 min	345	(337 - 353) ^{xx}
p-CPA	300 mg/kg oral 48 h	233	(222 - 243) ^{xxx}

^x $p < 0,05$

^{xx} $p < 0,01$

^{xxx} $p < 0,001$

^{a)} Vertrauensbereich für 95 % Wahrscheinlichkeit

Tabelle 4

Beeinflussung der Pentetrazol-Krampfschwelle bei Ratten

Art der Vorbehandlung		Pentetrazol-Krampfschwelle (mg/kg) klonischer Krampf
Kontrollen		$38,5 \pm 4,9^a)$
L-Dopa	200 mg/kg i.p. 30 min	$40,1 \pm 4,2$
α -MT	100 mg/kg i.p. 2 h	$35,4 \pm 4,0^x$
Disulfiram	400 mg/kg oral 6 h	$34,0 \pm 3,0^{xx}$
FLA 63	40 mg/kg i.p. 2 h	$32,2 \pm 2,5^{xxx}$
5-HTP	100 mg/kg i.p. 30 min	$44,2 \pm 4,9^{xxx}$
p-CPA	300 mg/kg oral 48 h	$34,3 \pm 2,6^{xx}$

$^x p < 0,05$

$^{xx} p < 0,01$

$^{xxx} p < 0,001$

a) Standardabweichung

Tabelle 5

Beeinflussung der Elektroschock- und Pentetrazol-Krampfschwelle bei Mäusen
durch orale Gabe von d-Amphetaminsulfat 30 min vor dem Krampftest

Dosis	Elektroschock-		Pentetrazol-Krampfschwelle (mg/kg)	
	Krampfschwelle (Volt)		klonischer Krampf	tonischer Streckkrampf
Kontrollen	117	(97 - 139) ^{a)}	48,1 ± 3,3 ^{b)}	88,8 ± 16,0 ^{b)}
1 mg/kg	123	(112 - 135)	50,0 ± 3,1	86,7 ± 16,0
2 mg/kg	130	(122 - 140)	55,4 ± 5,2 ^{xxx}	89,0 ± 16,2
4 mg/kg	137	(135 - 140) ^x	56,8 ± 7,0 ^{xxx}	91,8 ± 16,1

^x $p < 0,05$

^{xx} $p < 0,01$

^{xxx} $p < 0,001$

a) Vertrauensbereich für 95 % Wahrscheinlichkeit

b) Standardabweichung

Tabelle 6

Beeinflussung der Elektroschock- und Pentetrazol-Krampfschwelle bei Mäusen durch orale Gabe von d-p-Cl-Amphetaminhydrogentartrat

Dosis und Vor- behandlungszeit	Elektroschock- Krampfschwelle (Volt)	Pentetrazol-Krampfschwelle (mg/kg)	
		klonischer Krampf	tonischer Streckkrampf
Kontrollen	113 (105 - 120) ^{a)}	48,5 ± 4,3 ^{b)}	96,2 ± 19,7 ^{b)}
2 mg/kg 1 h	114 (107 - 121)	46,8 ± 3,1	106,1 ± 18,8
4 mg/kg 1 h	117 (109 - 127)	55,4 ± 6,0 ^{xxx}	117,0 ± 18,2 ^{xxx}
8 mg/kg 1 h	145 (139 - 151) ^{xxx}	54,1 ± 5,6 ^{xx}	110,2 ± 18,3 ^x
2 mg/kg 4 h	119 (115 - 123)	48,0 ± 4,5	105,8 ± 15,6 ^x
4 mg/kg 4 h	131 (123 - 138) ^{xxx}	50,9 ± 4,3	114,6 ± 32,0 ^x
8 mg/kg 4 h	143 (137 - 149) ^{xxx}	55,7 ± 8,4 ^{xx}	118,1 ± 24,3 ^x
2 mg/kg 24 h	119 (107 - 131)	48,3 ± 4,7	89,5 ± 20,2
4 mg/kg 24 h	118 (106 - 131)	49,7 ± 5,4	97,1 ± 17,6
8 mg/kg 24 h	126 (116 - 137) ^x	50,1 ± 5,6	104,2 ± 22,6
4x4 mg/kg ^{c)} 24 h	104 (99 - 109) ^x	45,9 ± 6,3	95,2 ± 27,6

^x p < 0,05

^{xx} p < 0,01

^{xxx} p < 0,001

a) Vertrauensbereich für 95 % Wahrscheinlichkeit

b) Bei dem Krampfschwellenwert der Kontrollen handelt es sich um den Mittelwert (gewogenes arithmetisches Mittel) ± Standardabweichung von jeweils 2 Bestimmungen, die im Abstand von einer Woche vorgenommen wurden. Die Signifikanzen beziehen sich auf die Kontrollwerte der jeweiligen Woche.

c) d-p-Chloramphetamin wurde in der Dosierung von 4 mg/kg an 4 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Der Krampftest erfolgte am 5. Tag.

Tabelle 7

Änderungen der NA- und DA-Konzentration im Gehirn von Mäusen nach unterschiedlicher Vorbehandlung

Art der Vorbehandlung		Gehalt in µg/g Gehirn $\pm$ Standardabweichung	
		NA	DA
Kontrollen		0.34 $\pm$ 0.044 (12) ^{a)}	1.03 $\pm$ 0.156 (12)
a-MT	100 mg/kg i.p. 2 h	0.20 $\pm$ 0.017 (6) ^{xxx}	0.91 $\pm$ 0.080 (6)
Disulfiram	400 mg/kg oral 6 h	0.25 $\pm$ 0.047 (6) ^{xx}	1.10 $\pm$ 0.083 (6)
Disulfiram	400 mg/kg oral 16 h	0.26 $\pm$ 0.063 (6) ^{xx}	1.05 $\pm$ 0.156 (6)
FLA 63	40 mg/kg i.p. 2 h	0.15 $\pm$ 0.040 (6) ^{xxx}	1.62 $\pm$ 0.168 (6) ^{xxx}
p-CPA	3x300 mg/kg oral 24 h	0.33 $\pm$ 0.019 (6)	1.11 $\pm$ 0.127 (6)
d-Amphetaminsulfat	1 mg/kg oral 30 min	0.34 $\pm$ 0.018 (6)	1.52 $\pm$ 0.165 (6) ^{xxx}
	2 mg/kg oral 30 min	0.31 $\pm$ 0.011 (6)	1.45 $\pm$ 0.233 (6) ^{xxx}
	4 mg/kg oral 30 min	0.33 $\pm$ 0.017 (6)	1.22 $\pm$ 0.123 (6) ^x
d-p-Cl-Amphetamin-hydrogentartrat	2 mg/kg oral 1 h	0.40 $\pm$ 0.023 (6) ^{xx}	1.13 $\pm$ 0.135 (6)
	4 mg/kg oral 1 h	0.38 $\pm$ 0.032 (6)	1.08 $\pm$ 0.117 (6)
	8 mg/kg oral 1 h	0.39 $\pm$ 0.016 (6) ^x	1.02 $\pm$ 0.115 (6)
	2 mg/kg oral 4 h	0.36 $\pm$ 0.043 (6)	1.14 $\pm$ 0.094 (6)
	4 mg/kg oral 4 h	0.35 $\pm$ 0.024 (6)	1.19 $\pm$ 0.067 (6) ^x
	8 mg/kg oral 4 h	0.35 $\pm$ 0.038 (6)	1.29 $\pm$ 0.099 (6) ^{xx}
	2 mg/kg oral 24 h	0.29 $\pm$ 0.022 (6) ^x	1.20 $\pm$ 0.021 (6) ^x
	4 mg/kg oral 24 h	0.34 $\pm$ 0.032 (6)	1.15 $\pm$ 0.112 (6)
	8 mg/kg oral 24 h	0.36 $\pm$ 0.038 (6)	1.19 $\pm$ 0.123 (6) ^x
	4x4 mg/kg oral 24 h	0.30 $\pm$ 0.011 (6) ^x	1.16 $\pm$ 0.135 (6)

^x p < 0.05

^{xx} p < 0.01

^{xxx} p < 0.001

a) $\pm$ Standardabweichung

Tabelle 8

Änderungen der 5-HT- und 5-HIAA-Konzentration im Gehirn von Mäusen nach unterschiedlicher Vorbehandlung

Art der Vorbehandlung		Gehalt in µg/g Gehirn [±] Standardabweichung 5-HT	5-HIAA
Kontrollen		0.43 [±] 0.051 (12) ^{a)}	0.23 [±] 0.035 (18)
α-MT	100 mg/kg i.p. 2 h	0.51 [±] 0.028 (6) ^{xx}	0.25 [±] 0.021 (6)
Disulfiram	400 mg/kg oral 6 h	0.39 [±] 0.029 (6)	0.20 [±] 0.010 (6)
Disulfiram	400 mg/kg oral 16 h	0.39 [±] 0.065 (6)	0.20 [±] 0.023 (6)
FLA 63	40 mg/kg i.p. 2 h	0.42 [±] 0.016 (6)	0.28 [±] 0.021 (6) ^y
p-CPA	3x300 mg/kg oral 24 h	0.18 [±] 0.022 (8) ^{xxx}	0.054 [±] 0.009 (8)
d-Amphetaminsulfat	1 mg/kg oral 30 min	0.39 [±] 0.025 (6)	0.17 [±] 0.019 (6) ^y
	2 mg/kg oral 30 min	0.41 [±] 0.019 (6)	0.21 [±] 0.023 (6)
	4 mg/kg oral 30 min	0.42 [±] 0.029 (6)	0.20 [±] 0.035 (6)
d-p-Cl-Amphetamin-hydrogentartrate	2 mg/kg oral 1 h	0.39 [±] 0.028 (6)	0.17 [±] 0.019 (6) ^y
	4 mg/kg oral 1 h	0.42 [±] 0.093 (6)	0.15 [±] 0.017 (6) ^y
	8 mg/kg oral 1 h	0.41 [±] 0.041 (6)	0.12 [±] 0.025 (6) ^y
	2 mg/kg oral 4 h	0.39 [±] 0.037 (6)	0.16 [±] 0.020 (6) ^y
	4 mg/kg oral 4 h	0.38 [±] 0.049 (6)	0.15 [±] 0.011 (6) ^y
	8 mg/kg oral 4 h	0.37 [±] 0.047 (6) ^x	0.13 [±] 0.010 (6) ^y
	2 mg/kg oral 24 h	0.44 [±] 0.041 (6)	0.21 [±] 0.035 (6)
	4 mg/kg oral 24 h	0.46 [±] 0.067 (6)	0.22 [±] 0.032 (6)
	8 mg/kg oral 24 h	0.44 [±] 0.046 (6)	0.24 [±] 0.032 (6)
	4x4 mg/kg oral 24 h	0.41 [±] 0.029 (6)	0.18 [±] 0.014 (6) ^y

^x p < 0.05

^{xx} p < 0.01

^{xxx} p < 0.001

^{a)} Anzahl der Tiere

Tabelle 9

Änderungen der NA-, DA-, 5-HT- und 5-HIAA-Konzentrationen im Gehirn von Ratten nach unterschiedlicher Vorbehandlung

Art der Vorbehandlung	NA	Gehalt in µg/g Gehirn ± Standardabweichung		
		DA	5-HT	5-HIAA
Kontrollen	0.33 ± 0.003 (20) ^{a)}	0.90 ± 0.061 (20)	0.29 ± 0.033 (14)	0.26 ± 0.021 (14)
α-MT	100 mg/kg i.p. 2 h 0.24 ± 0.036 (6) ^{xxx}	0.50 ± 0.141 (6) ^{xxx}	0.34 ± 0.026 (6) ^x	0.15 ± 0.013 (6) ^{xxx}
Disulfiram	400 mg/kg oral 6 h 0.28 ± 0.033 (5) ^{xx}	0.94 ± 0.059 (5)	0.27 ± 0.014 (5)	0.22 ± 0.019 (5) ^{xx}
FLA 63	40 mg/kg i.p. 2 h 0.29 ± 0.057 (5) ^(x)	0.79 ± 0.196 (6) ^x	0.35 ± 0.023 (6) ^{xx}	0.18 ± 0.020 (6) ^{xxx}
p-CFA	300 mg/kg oral 48 h 0.26 ± 0.034 (5) ^{xxx}	0.85 ± 0.075 (6)	0.06 ± 0.007 (12) ^{xxx}	0.03 ± 0.006 (12) ^{xxx}

(x) p ~ 0.05 x p < 0.05 xx p < 0.01 xxx p < 0.001

a) Anzahl der Tiere

DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, durch Eingriffe in die Biosynthese von NA, DA und 5-HT, sowie durch Verabreichung spezifischer Antagonisten die Bedeutung dieser zentralen biogenen Amine für das Krampfgeschehen zu klären.

Dabei zeigte sich, daß trotz Anwendung spezifischer Hemmstoffe der Biosynthese und ebenso spezifischer Amin-Precursor mit einem gleichzeitigen Einfluß auf die anderen Amine gerechnet werden muß. Diese Zusammenhänge stellen sich folgendermaßen dar:

L-Dopa stellt in der Biosynthese der Catecholamine den DA-Precursor dar. Im Gegensatz zu DA kann es die Blut-Hirn-Schranke überschreiten und so zu einer zentralen Erhöhung der DA-Syntheserate führen (CARLSSON et al. 1958, PLETSCHER und GEY 1962, EWERETT und BORCHERDING 1970). Die Frage, in wie weit ein erhöhter zentraler DA-Gehalt auch zu einer Steigerung des NA-Turnovers führt, ist bisher umstritten. Es besteht die Möglichkeit, daß L-Dopa in noradrenergen Neuronen des Gehirns zu DA decarboxyliert wird und dann in diesen Neuronen das NA ersetzt (MAJ 1971). Diese Theorie wird unterstützt durch die Untersuchungen von ARIENS (1967) und GUPTA et al. (1970), die dem DA neben seiner Eigenschaft als NA-Precursor auch eine direkte Wirkung auf die adrenergen α - und β -Rezeptoren zusprachen. Eine zentrale 5-HT-Verminderung nach Verabreichung von L-Dopa kann auf eine Verdrängung des 5-HT durch neu gebildetes DA zurückgeführt werden (EWERETT und BORCHERDING 1970, NG et al. 1970), wobei NG et al. (1971) dem DA die Funktion eines Ersatz-Transmitters zusprachen, möglicherweise auch für tryptaminerge Neuronen.

α -MT hemmt die Tyrosin-Hydroxylase und damit den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Catecholamin-Biosynthese (NAGATSU et al. 1964, SPECTOR et al. 1965, LEVITT et al. 1965). Die biochemischen Bestimmungen ergaben bei Mäusen eine Verminderung des zentralen NA-Gehaltes und

eine geringgradige Erhöhung der zentralen 5-HT-Konzentration. Bei Ratten kam es zusätzlich zu erniedrigten DA- und 5-HIAA-Werten. Während sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen die Veränderungen im Catecholamingehalt auf die Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase zurückzuführen sind, muß für die Erhöhung des 5-HT-Gehaltes ein zusätzlicher Mechanismus angenommen werden, eventuell in Form eines herabgesetzten 5-HT-Umsatzes. Daneben wäre denkbar, daß der Catecholaminmangel durch einen kompensatorisch erhöhten 5-HT-Spiegel ausgeglichen wird, wobei 5-HT als eine Art Ersatz-Transmitter anstelle des NA und DA vorliegt, und - zumindest bei Ratten - in geringerem Maße zu 5-HIAA metabolisiert wird. Diese Theorie wird durch die Möglichkeit einer Verdrängung von NA und DA aus ihren endogenen Speichern durch hohe Dosen 5-HTP unterstützt (FUXE et al. 1971).

Hemmstoffe der DA- β -Hydroxylase

Eine spezifische Senkung des zentralen NA-Gehaltes erfolgt nach Hemmung der DA- β -Hydroxylase mit Disulfiram (GOLDSTEIN et al. 1967, FLORVALL und CORRODI 1970) bzw. mit FLA 63 (SVENSSON und WALDECK 1969, FLORVALL und CORRODI 1970, AHLENIUS und ENGEL 1971, ANDÉN und FUXE 1971). Die biochemischen Bestimmungen ergaben bei Mäusen einen hochgradig gesenkten NA-Gehalt, der nach FLA 63 mit einer Erhöhung von DA und 5-HIAA verbunden war. Die Erhöhung des zentralen DA-Gehaltes ist auf eine Akkumulation dieses Amins infolge Hemmung der DA-Hydroxylierung zu NA zurückzuführen (SVENSSON und WALDECK 1969, AHLENIUS und ENGEL 1971, ANDÉN und FUXE 1971). Eine Erhöhung des zentralen 5-HIAA-Gehaltes nach Verabreichung von DA- β -Hydroxylasehemmstoffen wurde auch von JOHNSON et al. (1972) beobachtet. Sie vermuteten eine Anregung der 5-HT-Synthese durch Verminderung des zentralen NA-Gehaltes und demzufolge eine Erhöhung des 5-HT-Metaboliten 5-HIAA.

Bei Ratten kam es nach Hemmung der DA- β -Hydroxylase zu einer gleichzeitigen Senkung der NA- und 5-HIAA-Werte. FLA 63 führte darüberhinaus zu einer Erhöhung des 5-HT-Gehaltes bei erniedrigtem DA-Gehalt. Während die tryptaminergen Veränderungen, entsprechend den Befunden nach α -MT, auf

einen herabgesetzten 5-HT-Umsatz zurückgeführt werden können, läßt sich für die Beeinflussung des zentralen DA z.Zt. keine Erklärung geben.

Die Verabreichung von 5-HTP bildet das tryptaminerge Gegenstück zur L-Dopa-Gabe. Auch 5-HTP kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und so zu einer Erhöhung des zentralen 5-HT-Gehaltes führen (UDENFRIEND et al. 1957, BOGDANSKI et al. 1958, GREEN and SAWYER 1964).

Entsprechend der L-Dopa bedingten 5-HT-Verdrängung aus den tryptaminergen Speichern beschrieben FUXE et al. (1971) eine Verdrängung von DA und NA aus ihren endogenen Speichern nach hohen Dosen 5-HTP.

p-CPA führt als spezifischer Inhibitor der Tryptophan-Hydroxylase in vivo zu einer irreversiblen Hemmung dieses Enzyms (KOE und WEISSMAN 1966, JÉQUIER et al. 1967). Die biochemischen Bestimmungen ergaben bei Mäusen einen hochgradig verminderten 5-HT und 5-HIAA-Gehalt bei unveränderten Catecholamin-Werten. Dagegen war bei Ratten auch der zentrale NA-Gehalt signifikant erniedrigt, jedoch in weitaus geringerem Maße als 5-HT und 5-HIAA. Eine NA-Senkung nach p-CPA, die innerhalb von 10 min einsetzt und mehrere Tage bestehen bleibt, wurde auch von WELCH und WELCH (1967) und von MILLER et al. (1970) beschrieben. KOE und WEISSMAN hatten schon 1966 festgestellt, daß p-CPA in vitro auch einen hemmenden Effekt auf die Phenylalanin-Hydroxylase und auf die Tyrosin-Hydroxylase hat und in vivo zu einer geringgradigen Verminderung der Gehirn-Catecholamine führt. Diesem Effekt hatten sie jedoch - verglichen mit der ungleich stärkeren Beeinflussung des zentralen 5-HT-Gehaltes - keine große Bedeutung beigemessen. Allerdings kann es nach p-CPA durch Hemmung der Leber-Phenylalanin-Hydroxylase zu einer erhöhten Plasmakonzentration an Phenylalanin kommen und damit zu einer klinischen Phenylketonurie (LIPTON et al. 1967). Eine solche Phenylketonurie wird als ein wichtiger Faktor der zerebralen Erregbarkeit diskutiert und für ein gehäuftes Auftreten epileptischer Anfälle verantwortlich gemacht (ALEXANDER und KOPELOFF 1970, PRICHARD und GUROFF 1971).

Die beschriebenen Nebeneffekte nach Eingriffen in die Biosynthese einzelner Monoamine treten gegenüber der jeweiligen Hauptwirkung soweit in den Hintergrund, daß sie für die folgende Besprechung der Krampfschwellen-Ergebnisse als sekundär betrachtet werden sollen.

So verursachte die Steigerung der Catecholamin-Syntheserate durch L-Dopa eine Erhöhung der Krampfschwellen im Elektroschock bei Mäusen und Ratten, sowie im klonischen Pentetrazolkampf der Maus.

Hemmung der Catecholamin-Biosynthese durch α -MT hatte den gegenteiligen Effekt: bei beiden Tierarten kam es sowohl im Elektroschock als auch im klonischen Pentetrazolkampf zu einer deutlichen Senkung der Krampfschwellen.

Die spezifische Verminderung des zentralen NA-Gehaltes durch Hemmung der DA- β -Hydroxylase mit Disulfiram führte zu einer etwa gleichstarken Krampfschwellensenkung wie α -MT. Während aber Disulfiram den zentralen DA-Gehalt nicht beeinflusste, kam es nach α -MT - zumindest bei Ratten - zu einer beträchtlichen Abnahme von NA und DA. Diese zusätzliche DA-Verminderung nach α -MT machte sich jedoch im Krampf test nicht bemerkbar. Die etwa gleichstarke Senkung der Krampfschwellen nach α -MT und Disulfiram läßt daher eine mindere Bedeutung des DA für die Krampfempfindlichkeit vermuten. Den gleichen Effekt wie Disulfiram hatte in noch stärkerem Maße FLA 63, das zu einer sehr starken Senkung sämtlicher Krampfschwellen führte. Trotzdem FLA 63 bei Mäusen neben der NA-Verminderung zu einer beträchtlichen Erhöhung des zentralen DA-Gehaltes führte, schien auch hier die Änderung des DA-Gehaltes keinen Einfluß auf die Krampfempfindlichkeit zu haben. Dieses Ergebnis weist ebenfalls auf eine geringe Bedeutung des DA für die Krampferregbarkeit hin.

Entsprechend der Erhöhung der Catecholamin-Syntheserate durch L-Dopa führte 5-HTP zu einer gesteigerten 5-HT-Biosynthese. Mit Ausnahme des tonischen Streckkrampfes im Pentetrazolkampf der Maus kam es dabei zu einer deutlichen Erhöhung der Krampfschwellen in beiden Krampfmodellen.

Der gegenteilige Effekt in Form einer ausgeprägten Senkung der Krampfschwellen fand sich nach Hemmung der 5-HT-Biosynthese durch p-CPA. Mit Ausnahme des klonischen Pentetrazolkrampfes der Maus wurden sämtliche Krampfschwellen signifikant erniedrigt.

Diese Ergebnisse lassen bereits einen Zusammenhang zwischen den biogenen Aminen und der Krampfempfindlichkeit erkennen. Sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten führte eine Erhöhung der Syntheserate zur Erhöhung der Krampfschwellen, während Hemmung der Biosynthese eine deutliche Senkung der Krampfschwellen zur Folge hatte. Dabei ließ sich ein Einfluß des zentralen DA-Gehaltes nicht eindeutig nachweisen.

Da Eingriffe in die Biosynthese der Monoamine oft nicht nur den beabsichtigten spezifischen Effekt haben, wurde zusätzlich der Einfluß von spezifischen zentral wirksamen Antagonisten der biogenen Amine an Mäusen untersucht.

Der DA-Antagonist Haloperidol bewirkte in der Dosierung von 0.1 mg/kg weder im Elektroschock noch im Pentetrazolkrampf eine Änderung der Krampfschwelle. Haloperidol wirkt in dieser niedrigen Dosierung rein DA-antagonistisch, während der adrenolytische Effekt erst nach höheren Dosen auftritt (JANSSEN et al. 1965). Während diese Blockierung der DA-Rezeptoren im Gehirn zu keiner Änderung der Krampfempfindlichkeit führte, hatte Blockierung der adrenergen α - und β -Rezeptoren einen deutlichen Effekt. Das α -Adrenolytikum Phentolamin (1 mg/kg) führte zu einer signifikanten Senkung der Elektroschock-Krampfschwelle. Das die β -Rezeptoren blockierende Propranolol (0.5 und 2 mg/kg) verursachte eine Erniedrigung der Krampfschwelle im Pentetrazolkrampf. Hierbei kann allerdings nur die Krampfschwellensenkung nach 0.5 mg/kg auf eine spezifische Blockierung der adrenergen β -Rezeptoren zurückgeführt werden, da bei einer Dosierung von 2 mg/kg mit unspezifischen Nebeneffekten gerechnet werden muß (FITZGERALD 1969, FITZGERALD et al. 1972) und darüberhinaus mit einer zusätzlichen zentralen Wirkung.

Cyproheptadin, das in niedrigen Dosen 5-HT-antagonistisch und in höheren Dosen adrenolytisch wirkt (STONE et al. 1961), verursachte in 5-HT-antagonistischer Dosierung eine Senkung der Krampfschwelle sowohl im Elektroschock als auch im Pentetrazolkrampf.

Diese Ergebnisse bestätigen die Bedeutung von NA und 5-HT für die Krampfempfindlichkeit. Nicht nur Hemmung der Biosynthese, sondern auch Blockade der Rezeptoren führten zu einer Senkung der Krampfschwelle, während sich wiederum für eine Beteiligung von DA kein eindeutiger Anhalt ergab.

In einer gesonderten Versuchsreihe wurde an Mäusen der Einfluß des d-Amphetamin und seines p-Cl-Derivates auf die Krampfempfindlichkeit untersucht.

Die Verabreichung von d-Amphetamin führte in beiden Krampfmodellen zu einer Erhöhung der Krampfschwelle. Die biochemischen Bestimmungen ergaben eine signifikante Erhöhung des zentralen DA-Gehaltes, wobei die niedrigste Dosis den stärksten Effekt hatte.

Diese Ergebnisse lassen sich schwer mit einer von GROPPETTI et al. (1970), SVENSSON (1971) und HASSELAGER et al. (1972) gefundenen Steigerung des DA-Turnovers nach d-Amphetamin in Einklang bringen. Allerdings fand SVENSSON (1971) nach l-Amphetamin ebenfalls einen erhöhten zentralen DA-Gehalt. Eventuell lassen sich die vorliegenden Ergebnisse durch eine Verminderung des DA-Turnovers mit nachfolgender zentraler DA-Anreicherung nach niedrigen Dosen d-Amphetamin erklären. Der Hauptmechanismus der Amphetamin-Wirkung besteht jedoch in einer Steigerung des zentralen NA-Umsatzes, verbunden mit einer Freisetzung von neuronalem NA (van ROSSUM et al. 1962, SMITH 1965) und einer Hemmung des neuronalen Wiederaufnahme-Prozesses (TAYLOR und SNYDER 1971).

Dieser Mechanismus scheint auch für die Erhöhung der Krampfschwelle verantwortlich zu sein, da die stärkste Krampfschwellenänderung nach der höchsten Amphetamin-Dosis auftrat, und somit bei einer Dosis mit nur geringgradiger DA-Änderung.

p-Cl-Amphetamin hatte nach einmaliger Verabreichung ebenfalls eine Erhöhung der Krampfschwellen zur Folge. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt nach Verabreichung von 4 und 8 mg/kg nach 1 und 4 Stunden, wobei der klonische Krampf im Pentetrazol-Krampf test am geringsten beeinflusst wurde. Die biochemischen Bestimmungen ergaben eine beträchtliche Senkung des zentralen 5-HIAA-Gehaltes, die als Folge einer Hemmung der Monoaminoxidase aufgefaßt wird (PLETSCHER et al. 1964, FULLER 1966). Der zentrale 5-HT-Gehalt wurde nur 4 Stunden nach 8 mg/kg eben signifikant gesenkt. Diesem Ergebnis steht eine deutliche 5-HT-Vermindernng schon nach niedrigen Dosen p-Cl-Amphetamin bei Ratten entgegen (PLETSCHER et al. 1964, FULLER et al. 1965, COSTA et al. 1971). Die auch von OPITZ (1967) gefundene fehlende 5-HT-Depletion nach p-Cl-Amphetamin bei Mäusen wurde von FREY und MAGNUSSEN (1967) mit einer schnelleren 5-HT-Biosynthese bei dieser Tierart erklärt. Für die Wirkung des p-Cl-Amphetamin wird sowohl für Mäuse als auch für Ratten eine Steigerung des 5-HT-Turnovers diskutiert (PLETSCHER et al. 1964, FULLER et al. 1965). Diese Theorie wird auch von van PRAAG et al. (1971) für den Menschen vertreten. Dagegen kamen SANDERS-BUSH und SULSER (1970) zu dem Ergebnis, daß p-Cl-Amphetamin einen ähnlichen Wirkungsmechanismus aufweist wie p-CPA und zu einer Hemmung der Tryptophan-Hydroxylase und damit zu verminderter 5-HT-Synthese führt. Die gleichen Autoren fanden 1972 eine biphasische Schwankung der Enzym-Aktivität nach p-Cl-Amphetamin. Es kam in ihren Versuchen zu einer initialen Reduktion mit Wiederherstellung nach 2 Stunden und zu einer darauffolgenden irreversiblen Inaktivierung, die einen progressiven Abfall der 5-HT-Werte zur Folge hatte. Der maximale Effekt zeigte sich dabei nach 1 - 1.5 Tagen. Da kurzzeitig nach Verabreichung des p-Cl-Amphetamin keine genaue Korrelation zwischen Hydroxylase-Aktivität und 5-HT-Vermindernng bestand, ließen sie die Möglichkeit einer initialen 5-HT-Senkung durch einen zusätzlichen Mechanismus offen. Es ist nach diesen Untersuchungen anzunehmen, daß - zumindest zu Beginn der p-Cl-Amphetamin-Wirkung - eine Freisetzung von 5-HT erfolgt, die im weiteren Verlauf von einer Hemmung der

5-HT-Synthese begleitet wird. Darüber hinaus kamen FREY und MAGNUSSEN (1968) zu dem Ergebnis, daß das freigesetzte 5-HT seinerseits NA freisetzt, und so zu einem lokomotorisch stimulierenden Effekt führt.

Während im Krampf test der Maus sowohl eine Erhöhung des NA-Turnovers durch d-Amphetamin als auch eine Erhöhung des 5-HT- (und NA-) Turnovers durch p-Cl-Amphetamin eine Krampfschwellenerhöhung zur Folge hatte, kam es nach 4-tägiger Verabreichung von p-Cl-Amphetamin zu einer signifikanten Krampfschwellensenkung im Elektroschock. Die biochemischen Bestimmungen ergaben wieder einen deutlich gesenkten 5-HIAA-Wert bei kaum verändertem 5-HT-Gehalt. Es ist anzunehmen, daß eine Steigerung des 5-HT-Turnovers nach 4-tägiger Behandlung nicht mehr vorliegt, und daß jetzt die Hemmung der Tryptophan-Hydroxylase im Vordergrund steht. Eventuell wird von dieser Hemmung - entsprechend der Tyrosin-Hydroxylasehemmung durch α -MT - zunächst nur das frisch synthetisierte 5-HT betroffen, so daß es zu keinem deutlichen Abfall des Gesamt-5-HT-Gehaltes im Gehirn der Maus kommt.

Die Beeinflussung der Krampfschwellen durch d-Amphetamin läßt erkennen, daß den Änderungen der zentralen Umsatzraten der biogenen Amine ein größerer Einfluß auf die Krampfempfindlichkeit als dem absoluten zentralen Gehalt zukommt. Während eine Bedeutung von DA nicht eindeutig nachzuweisen war, zeigte sich, daß für NA und 5-HT die Erhöhung der Syntheserate krampfschwellensteigernd, die Hemmung der Synthese bzw. Blockade der Rezeptoren dagegen krampfschwellensenkend wirken.

Die von RUDZIK und JOHNSON (1970) gefundene Beziehung des zentralen NA zum Elektroschock und des 5-HT zum Pentetrazolkrampf konnte nicht bestätigt werden. In den eigenen Untersuchungen wurde in beiden Krampfmodellen ein Einfluß auf die Krampferregbarkeit sowohl von NA wie auch von 5-HT beobachtet.

ZUSAMMENFASSUNG

An Mäusen und Ratten wurde die Bedeutung der zentralen biogenen Amine Noradrenalin, Dopamin und 5-Hydroxytryptamin für die Krampfschwelle im Elektro- und Pentetrazolkrampf untersucht. Die Bestimmung der Krampfschwellen erfolgte nach Eingriffen in die Biosynthese der Amine und nach Verabreichung spezifischer Antagonisten:

- a. Erhöhung der Catecholamin-Syntheserate durch L-Dopa
- b. Hemmung der Catecholamin-Biosynthese durch α -Methyltyrosin
- c. Spezifische Senkung des zentralen Noradrenalin-Gehaltes durch die Hemmstoffe der Dopamin- β -Hydroxylase Disulfiram und FLA 63
- d. Spezifische Blockade der Dopamin-Rezeptoren durch Haloperidol bzw. der adrenergen α - und β -Rezeptoren durch Phentolamin und Propranolol
- e. Erhöhung der 5-Hydroxytryptamin-Syntheserate durch 5-Hydroxytryptophan
- f. Hemmung der 5-Hydroxytryptamin-Biosynthese durch p-Cl-Phenylalanin
- g. Spezifische Blockade der 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren durch Cyproheptadin

Außerdem wurde der Einfluß von d-Amphetamin und p-Cl-Amphetamin untersucht.

Der zentrale Gehalt an Noradrenalin, Dopamin, 5-Hydroxytryptamin und 5-Hydroxyindolessigsäure wurde fluorometrisch bestimmt.

1. Die Elektroschock-Krampfschwelle wurde signifikant erhöht nach Vorbehandlung mit L-Dopa (200 mg/kg i.p. 30 min) bzw. 5-Hydroxytryptophan (100 mg/kg i.p. 30 min). Eine Senkung der Krampfschwelle erfolgte nach α -Methyltyrosin (100 mg/kg i.p. 2 h), Disulfiram (400 mg/kg oral 6 h), FLA 63 (40 mg/kg i.p. 2 h) und p-Cl-Phenylalanin (300 mg/kg oral an 3 aufeinanderfolgenden Tagen bei Mäusen bzw. 300 mg/kg oral 48 h vor dem Krampf-test bei Ratten). Bei Mäusen wurde die Krampfschwelle auch durch Phentolamin (1 mg/kg i.p. 20 min) und durch Cyproheptadin (0.2 mg/kg i.p. 30 min) gesenkt. Propranolol und Haloperidol zeigten keinen Effekt.

2. Die Pentetrazol-Krampfschwelle für den klonischen Krampf wurde erhöht durch L-Dopa (nur bei Mäusen) bzw. 5-Hydroxytryptophan und erniedrigt durch α -Methyltyrosin, Disulfiram, FLA 63 und Propranolol, sowie durch p-Cl-Phenylalanin (nur bei Ratten). Phentolamin, Haloperidol und Cyproheptadin zeigten keinen Effekt. Die Pentetrazol-Krampfschwelle für den tonischen Streckkrampf wurde gesenkt durch FLA 63, p-Cl-Phenylalanin, Cyproheptadin und Propranolol.

3. Die Ergebnisse mit Amphetamin und p-Cl-Amphetamin paßten gut in dieses Bild: Amphetamin, das vorwiegend den Catecholamin-Umsatz steigert, wie auch p-Cl-Amphetamin, für das ein gleichsinniger tryptaminerger Mechanismus diskutiert wird, führten bei Mäusen zu einer Erhöhung der Krampfschwellen in beiden Krampfmodellen.

Die Ergebnisse weisen auf eine Bedeutung des Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin für die Krampferregbarkeit im Elektro- und Pentetrazolkrampf hin, während ein Einfluß des Dopamin nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte.

SUMMARY

In mice and rats the influence of variations in the central levels of nor-adrenaline, dopamine and 5-hydroxytryptamine on seizure threshold in electro and pentetrazole convulsions was studied. It was tried to elucidate the role of the particular monoamines for seizure susceptibility by means of the following treatments:

- a. increase of the rate of biosynthesis of catecholamines by L-dopa
- b. inhibition of biosynthesis of catecholamines by α -methyltyrosine
- c. specific depletion of central noradrenaline by inhibition of dopamine- β -hydroxylase by disulfiram or FLA 63
- d. specific receptor blocking agents such as haloperidol (dopamine receptors), phentolamine (adrenergic α -receptors) and propranolol (adrenergic β -receptors)
- e. increase of the rate of biosynthesis of 5-hydroxytryptamine by 5-hydroxytryptophan
- f. inhibition of biosynthesis of 5-hydroxytryptamine by p-Cl-phenylalanine
- g. specific blockade of 5-hydroxytryptamine by cyproheptadine

In further experiments the influence of d-amphetamine and p-Cl-amphetamine on seizure thresholds was studied.

The central levels of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid were determined fluorometrically.

1. Seizure threshold for electroconvulsions was significantly elevated by pretreatment with L-dopa (200 mg/kg i.p. 30 min) or 5-hydroxytryptophan (100 mg/kg i.p. 30 min). The threshold was lowered by α -methyltyrosine (100 mg/kg i.p. 2 h), disulfiram (400 mg/kg p.o. 6 h), FLA 63 (40 mg/kg i.p. 2 h) and p-Cl-phenylalanine (300 mg/kg p.o. on 3 days before the test in mice or 300 mg/kg p.o. 48 h before the test in rats). In mice the threshold was also lowered by phentolamine (1 mg/kg i.p. 20 min) and cyproheptadine (0.2 mg/kg i.p. 30 min), but not by propranolol and haloperidol.

2. Pentetrazole threshold for clonic convulsions was elevated by L-dopa (only in mice) or 5-hydroxytryptophan and lowered by α -methyltyrosine, disulfiram, FLA 63 and propranolol, as well as by p-Cl-phenylalanine (only in rats). The threshold for the tonic component of the chemoseizure was lowered by FLA 63, p-Cl-phenylalanine, cyproheptadine and propranolol.

3. Results with amphetamine and p-Cl-amphetamine fit into this picture: amphetamine, which is stimulating predominantly adrenergic sites, as well as p-Cl-amphetamine, stimulating tryptaminergic sites, provoked elevations of the seizure thresholds in both tests.

The results point to a role of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in seizure susceptibility in electro and pentetrazole convulsions, whereas dopamine seems to be of minor importance.

LITERATUR

AHLENIUS, S. and J. ENGEL

Behavioural and biochemical effects of L-Dopa after inhibition
of dopamin- β -hydroxylase in reserpin pretreated rats
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 270 : 349 (1971)

ALEXANDER, G.J. and L.M. KOPELOFF

Metrazol seizures in rats: effect of p-chlorophenylalanine
Brain Res. 22 : 231 (1970)

ANDÉN, N.-E., H. CORRODI, K. FUXE and T. HÖKFELT

Increased impulse flow in bulbospinal noradrenaline neurons
produced by catecholamine receptor blocking agents
Europ. J. Pharmacol. 2 : 59 (1967)

ANDÉN, N.-E., S.G. BUTCHER, H. CORRODI, K. FUXE and U. UN-
GERSTEDT

Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline
after neuroleptics
Europ. J. Pharmacol. 11 : 303 (1970)

ANDÉN, N. - E. and K. FUXE

A new dopamine- β -hydroxylase inhibitor: effects on the
noradrenaline concentration and on the action of L-Dopa
in the spinal cord.
Brit. J. Pharmacol. 43 : 747 (1971)

ANDÉN, N.-E., H. CORRODI and K. FUXE

Effect of neuroleptic drugs on central catecholamine turn-
over assessed using tyrosine- and dopamine- β -hydroxylase
inhibitors
J. Pharm. Pharmacol. 24 : 177 (1972)

ARIENS, E.J.

Wirkung und Wirkungsmechanismus von Katecholaminen und
ihren Derivaten

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. exp. Path. 257 : 118
(1967)

AZZARO, A.J., G.R. WENGER, C.R. CRAIG and R.E. STITZEL

Reserpine-induced alterations in brain amines and their
relationship to changes in the incidence of minimal electro-
shock seizures in mice

J. Pharmacol. exp. Ther. 180 : 558 (1972)

BARTHOLINI, G., W.P. BURKHARD, A. PLETSCHER and H.M. BATES

Increase of cerebral catecholamines caused by 3,4-dihydroxy-
phenylalanin after inhibition of peripheral decarboxylase

Nature (Lond.) 215 : 852 (1967)

BERTLER, A.

Effect of reserpine on the storage of catecholamines in brain
and other tissues

Acta physiol. Scand. 51 : 75 (1961)

BLASCHKO, H.

Amine oxydase and amine metabolism

Pharmacol. Rev. 6 : 23 (1954)

BOGDANSKI, D.F., H. WEISSBACH and S. UDENFRIEND

Pharmacological studies with the serotonin precursor,
5-hydroxytryptophan

J. Pharmacol. exp. Ther. 122 : 182 (1958)

BONNYCASTLE, D.D., N.J. GIARMAN and M.K. PAASONEN

Anticonvulsant compounds and 5-hydroxytryptamine in rat brain

Brit. J. Pharmacol. 12 : 228 (1957)

BRODIE, B.B., A. PLETSCHER and P.A. SHORE

Evidence that serotonin has a role in brain function
Science 122 : 968 (1955)

BRODIE, B.B., S. SPECTOR and P.A. SHORE

Interactions of monoamine oxydase inhibitors with physiological
and biochemical mechanisms in brain
Ann. N.Y. Acad. Sci. 80 : 609 (1959)

BROGDEN, R.N., T.M. SPEIGHT and G.S. AVERY

Levodopa: A review of its pharmacological properties and
therapeutic uses with particular references to parkinsonism
Drugs 2 : 257 (1971)

BUTCHER, L., J. ENGEL and K. FUXE

L-Dopa induced changes in central monoamine neurons after
peripheral decarboxylase inhibition
J. Pharm. Pharmacol. 22 : 313 (1970)

CARLSSON, A., M. LINDQVIST, T. MAGNUSSON and B. WALDECK

On the presence of 3-hydroxytyramine in brain
Science 127 : 471 (1958)

CARLSSON, A. and M. LINDQVIST

Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-hy-
droxytyramine and normetanephrine in the mouse brain
Acta pharmacol. (Kbh.) 20 : 140 (1963)

CHANG, C.C.

A sensitive method for spectrophotofluorometric assay of
catecholamines
Int. J. Neuropharmacol. 3 : 643 (1964)

CHEN, G., C.R. ENSOR and B.A. BOHNER

A facilitation action of reserpine on the central nervous system
Proc. soc. exp. Biol. (N.Y.) 86 : 507 (1954)

CHEN, G., C.R. ENSOR and B.A. BOHNER

Drug effects on the disposition of active biogenic amines in
the CNS

Life Sci. 7, 1 : 1063 (1968 a)

CHEN, G., C.R. ENSOR and B.A. BOHNER

Studies of drug effects on electrically induced extensor
seizures and clinical implications

Arch. int. Pharmacodyn. 172 : 183 (1968 b)

COOLS, A.R.

The function of dopamine and its antagonism in the caudate
nucleus of cats in relation to the stereotyped behaviour

Arch. int. Pharmacodyn. 194 : 259 (1971)

CORRODI, H., K. FUXE, B. HAMBERGER and A. LJUNGDAHL

Studies on central and peripheral noradrenaline neurons using
a new dopamine- β -hydroxyase inhibitor

Europ. J. Pharmacol. 12 : 145 (1970)

COSTA, E., K.M. NAIMZADA and A. REVUELTA

Effect of phenmetrazine, aminorex and (+)-p-Cl-amphetamine
on the motor activity and turnover rate of brain catecholamines

Brit. J. Pharmacol. 43 : 570 (1971)

CURZON, G. and A.R. GREEN

Rapid method for the determination of 5-hydroxytryptamine
and 5-hydroxyindolacetic acid in small regions of rat brain

Brit. J. Pharmacol. 39 : 653 (1970)

EWERETT, G.M. and J.W. BORCHERDING

L-Dopa: effect on concentrations of dopamine, norepinephrine
and serotonin in brains of mice

Science 168 : 849 (1970)

FITZGERALD, J.D.

Perspectives in adrenergic beta-receptor blockade

Clin. Pharmacol. Ther. 10 : 292 (1969)

FITZGERALD, J.D., J.L. WALE and M. AUSTIN

The haemodynamic effects of ($\pm$)-propranolol, dexpropranolol, oxprenolol, practolol and sotalol in anaesthetised dogs

Europ. J. Pharmacol. 17 : 123 (1972)

FLORIO, V. and V.G. LONGO

Neuroleptic drugs and the central dopaminergic system.

Antagonism between L-Dopa and some butyrophenones on the EEG and motor effects elicited by stimulation of the mesencephalon in the rabbit

Neuropharmacology 10 : 45 (1971)

FLORVALL, L. and H. CORRODI

Dopamine- β -hydroxylase inhibitors

Acta pharm. Suecica 7 : 7 (1970)

FREY, H.- H.

Note on the interactions of amphetamine with anticonvulsant drugs

Acta pharmacol. (Kbh.) 21 : 290 (1964)

FREY, H.- H. and E. KAMPMANN

Interactions of amphetamine with anticonvulsant drugs. II.

Effect of amphetamine on the absorption of anticonvulsant drugs

Acta pharmacol. (Kbh.) 24 : 310 (1966)

FREY, H.- H. and M.P. MAGNUSSEN

Different central mediation of the stimulant effect of amphetamine and its p-chloro analogue

Biochem. Pharmacol. 17 : 1299 (1968)

FREY, H.- H.

Drug-induced changes of physiologically active agents in the
central nervous system and their significance

Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmakol. 2 : 176 (1969)

FULLER, R.W., C.W. HINES and J. MILLS

Lowering of brain serotonin level by chloramphetamines

Biochem. Pharmacol. 14 : 483 (1965)

FULLER, R.W.

Serotonin oxydation by rat brain monoamine oxydase: inhibition
by 4-chloramphetamine

Life Sci. 5 : 2247 (1966)

FUXE, K., L.L. BUTCHER and J. ENGEL

DL-5-Hydroxytryptophan-induced changes in central monoamine
neurons after peripheral decarboxylase inhibition

J. Pharm. Pharmacol. 23 : 420 (1971)

GLOWINSKI, J., I.J. KOPIN and J. AXELROD

Metabolism of H^3 -norepinephrine in rat brain

J. Neurochem. 12 : 25 (1965)

GOLDSTEIN, M. and K. NAKAJIMA

The effect of disulfiram on catecholamine levels in the brain

J. Pharmacol. exp. Ther. 157: 96 (1967)

GOODMAN, L.S., E.A. SWINYARD and J.E.P. TOMAN

Anticonvulsant drugs: mechanisms of action and methods
of assay

Arch. int. Pharmacodyn. 78 : 144 (1949)

GOODMAN, L.S., M.S. GREWAL, W.C. BROWN and E.A. SWINYARD

Comparison of maximal seizure evoked by pentylenetetrazole
and electroshock in mice and their modification by anti-
convulsants

J. Pharmacol. exp. Ther. 108 : 168 (1953)

GREEN, H. and J.L. SAWYER

Biochemical-pharmacological studies with 5-hydroxytryptophan,
precursor of serotonin

In: Progress in brain research, Vol. 8, S. 150

Ed: H.E. Himwich and W.A. Himwich

Elsevier Publishing Company (1964)

GROPETTI, A., K.M.NAIMZADA and E. COSTA

Some biochemical correlates of the pharmacological responses
elicited by d-amphetamine in rats

Pharmacologist 12 : 286 (1970)

GUPTA, K.P., O. CHANDRA, K.N. GHAWAN and G.N. GUPTA

A study of the effect of dopamine on adrenergic receptors

Jap. J. Pharmacol. 20 : 332 (1970)

HASSELAGER, E., Z. ROLINSKI and A. RANDRUP

Specific antagonism by dopamine inhibitors of items of amphet-
amine induced aggressive behaviour

Psychopharmacologia (Berl.) 24 : 485 (1972)

HINT, H.C. and A.W. RICHTER

A simple intravenous infusion technique for mice

Acta pharmacol. (Kbh.) 14 : 153 (1958)

HOLZBAUER, M. and M. VOGT

Depression by reserpine of the noradrenaline concentration
in the hypothalamus of the cat

J. Neurochem. 1 : 8 (1958)

IVERSEN, L.L.

Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neuro-
transmission

Brit. J. Pharmacol. 41 : 571 (1971)

JANSSEN, P.A.J., C.J.E. NIEMEGEREERS and K.H.L. SCHELLEKENS

Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquilizers) from animal data, Part I : "Neuroleptic activity spectra" for rats
Arzneimittel-Forsch. 15 : 104 (1965)

JÉQUIER, E., W. LOVENBERG and A. SJOERDSMA

Tryptophan hydroxylase inhibition: the mechanism by which p-chlorophenylalanin depletes rat brain serotonin
Mol. Pharmacol. 3: 274 (1967)

JOHNSON, G.A., E.G. KIM and S.J. BOUKMA

5-Hydroxyindole levels in rat brain after inhibition of dopamine β -hydroxylase
J. Pharmacol. exp. Ther. 180 : 539 (1972)

KAERGAARD NIELSEN, C., M.P. MAGNUSSEN, E. KAMPMANN and H.- H. FREY

Pharmacological properties of racemic and optically active p-chloroamphetamine
Arch. int. Pharmacodyn. 170 : 428 (1967)

KAMPMANN, E. und H.- H. FREY

Toleranz kleiner Laboratoriumstiere gegenüber intravenös injizierten Flüssigkeitsmengen und Einfluß des Injektionsvolumens auf einige Arzneimittelwirkungen
Med. exp. (Basel) 9 : 137 (1963)

KIMBALL, A.W., W.T. BURNETT and D.G. DOHERTY

Sampling methods for screening compounds in radiation protection studies with mice
Radiat. Res. 7 : 1 (1957)

KOBINGER, W.

Beeinflussung der Cardiazolkrampfschwelle durch veränderten 5-HT-Gehalt des Zentralnervensystems
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 233 : 559 (1958)

KOE, B.K. and A. WEISSMAN

p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin
J. Pharmacol. exp. Ther. 154 : 499 (1966)

KOELLE, G.B.

Possible mechanisms for the termination of the physiological
actions of catecholamines
Pharmacol. Rev. 11 : 381 (1959)

KOPIN, I.J. and E.K. GORDON

Metabolism of administered and drug released norepinephrine-
 7-H^3 in the rat
J. Pharmacol. exp. Ther. 161 : 271 (1968)

LEVITT, M., S. SPECTOR, A. SJOERDSMA and S. UDENFRIEND

Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine bio-
synthesis in the perfused guinea-pig heart
J. Pharmacol. exp. Ther. 148 : 1 (1965)

LIPTON, M.A., R. GORDON, G. GUROFF and S. UDENFRIEND

p-Chlorophenylalanine-induced chemical manifestation of
phenylketonuria in rats
Science 156 : 248 (1967)

LITCHFIELD, J.T., J.R. WILCOXON and F. WILCOXON

A simplified method of evaluating dose-effect experiments
J. Pharmacol. exp. Ther. 96 : 99 (1949)

LIVINGSTON, S., L. KAJDI and E.M. BRIDGE

The use of benzedrine and dexedrine sulfate in the treatment
of epilepsy
J. Pediat. 32 : 490 (1948)

MAJ, J., M. GRABOWSKA and E. MOGILNICKA

The effect of L-dopa on brain catecholamines and motility
in rats
Psychopharmacologia (Berl.) 22 : 162 (1971)

- MILLER, F.P., R.H. COX, W.R. SNODGRASS and R.P. MAICKEL
Comparative effects of p-chlorophenylalanine, p-chloroamphetamine and p-chloro-N-methylamphetamine on rat brain norepinephrine, serotonin and 5-hydroxyindole-3-acetic acid
Biochem. Pharmacol. 19 : 435 (1970)
- MUMENTHALER, M.
Neurologie, 3. Auflage, S. 246
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
- NAGATSU, T. M. LEVITT and S. UDENFRIEND
The initial step in norepinephrine biosynthesis
J. biol. Chem. 239 : 2910 (1964)
- NG, K.Y., T.N. CHASE, R.W. COLBURN and I.J. KOPIN
L-Dopa-induced release of cerebral monoamines
Science 170 : 76 (1970)
- NG, K.Y., T.N. CHASE, R.W. COLBURN and I.J. KOPIN
Dopamine: stimulation-induced release from central neurons
Science 172 : 487 (1971)
- OPITZ, K.
Anorexigene Phenylalkylamine und Serotoninstoffwechsel
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. exp. Path. 259 : 56 (1967)
- ORLOFF, M.J., H.L. WILLIAMS and C.C. PFEIFFER
Timed intravenous infusion of metrazol and strychnine for testing anticonvulsant drugs
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 70 : 254 (1949)
- PFEIFER, A.K. and E. GALAMBOS
The effect of reserpine, α -methyl-m-tyrosine, prenylamine and guanethidin on metrazol-convulsions and the brain monoamine level in mice
Arch. int. Pharmacodyn. 165 : 201 (1967)

PINEL, J.P.J. and S.L. CHOROVER

Inhibition by arousal of epilepsy induced by chlorambucil in rats
Nature (Lond.) 236 : 232 (1972)

PLETSCHER, A. and K.F. GEY

Topographical differences in the cerebral metabolism of DL-2-
C¹⁴-3,4-dihydroxyphenylalanine
Experientia (Basel) 18 : 512 (1962)

PLETSCHER, A., G. BARTHOLINI, H. BRUDERER, W.P. BURKARD and
K.F. GEY

Chlorinated arylalkylamines affecting the cerebral metabolism
of 5-hydroxytryptamine
J. Pharmacol. exp. Ther. 145 : 344 (1964)

van PRAAG, H.M., T. SCHUT, E. BOSMA and R. van den BERGH

A comparative study of the therapeutic effects of some 4-
chlorinated amphetamine derivatives in depressive patients
Psychopharmacologia (Berl.) 20 : 66 (1971)

PRICHARD, J.W. and G. GUROFF

Increased cerebral excitability caused by p-chlorophenylalanine
in young rats
J. Neurochem. 18 : 153 (1971)

PROCKOP, D.J., P.A. SHORE and B.B. BRODIE

An anticonvulsant effect of monoaminoxidase inhibitors
Experientia (Basel) 15 : 145 (1959)

ROBINSON, L.J.

Amphetamine (Benzedrine) sulfate as a corrective for the
depression of sedative medication in epilepsy
Amer. J. Psychiat. 98 : 215 (1941)

van ROSSUM, J.M., J.B. van der SCHOOT and J.A.T. HURKMANS

Mechanism of action of cocaine and amphetamine in brain
Experientia (Basel) 18 : 229 (1962)

RUDZIK, A.D. and G.A. JOHNSON

Effect of amphetamine and amphetamine analogues on convulsive thresholds

In: Amphetamines and related compounds, S. 715

Ed: E. Costa and S. Garattini

Raven Press, New York (1970)

SANDERS-BUSH, E. and F. SULSER

p-Chloroamphetamine: in vivo investigations on the mechanism of action of the selective depletion of cerebral serotonin

J. Pharmacol. exp. Ther. 175 : 419 (1970)

SANDERS-BUSH, E., J.A. BUSHING and F. SULSER

p-Chloroamphetamine-inhibition of cerebral tryptophan hydroxylase

Biochem. Pharmacol. 21 : 1501 (1972)

SAXENA, V.C., S.K. BAPAT and B. N. DHAWAN

An experimental evaluation of the anticonvulsant activity of some antihistaminic drugs

Jap. J. Pharmacol. 19 : 477 (1969)

de SCHAEPPDRYVER, A.F., Y. PIETTE and A.L. DELAUNOIS

Brain amines and electroshock threshold

Arch. int. Pharmacodyn. 140 : 358 (1962)

SCHEEL-KRÜGER, J.

Comparative studies of various amphetamine analogues demonstrating different interactions with the metabolism of the catecholamines in the brain

Europ. J. Pharmacol. 14 : 47 (1971)

SCHLESINGER, K., W. BOGGAN and D.X. FREEDMAN

Genetics and audiogenic seizures I. Relation to brain serotonin and norepinephrine in mice

Life Sci. 4 : 2345 (1965)

SCHLESINGER, K., W.O. BOGGAN and B.J. GRIEK

Pharmacogenetic correlates of pentylenetetrazol and electro-convulsive seizure threshold in mice

Psychopharmacologia (Berl.) 13 : 181 (1968)

SCHOLL, M.L.

The diagnosis and treatment of seizures

Pediat. Clin. N. Amer. 9 : 353 (1962)

SCUDDER, C.L., A.G. KARZMAR, G.M. EWERETT, J.E. GIBSON and M. RIFKIN

Brain catecholamines and serotonin levels in various strains and genera of mice and a possible interpretation for the correlation of amine levels with electroshock latency and behaviour

Int. J. Neuropharmacol. 5 : 343 (1966)

SMITH, C.B.

Effects of d-amphetamine upon brain amine content and locomotor activity of mice

J. Pharmacol. exp. Ther. 147 : 96 (1965)

SPECTOR, S., A. SJOERDSMA and S. UDENFRIEND

Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by α -methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase

J. Pharmacol. exp. Ther. 147 : 86 (1965)

SPENCER, P.S.J. and T.A.R. TURNER

Blockade of biogenic amine synthesis: its effect on the response to leptazol and dexamphetamine in rats

Brit. J. Pharmacol. 37 : 94 (1969)

STILLE, G.

Die Bedeutung zentralerregender Wirkungen für die Hemmung des Elektrokampfes

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path.Pharmak. 217 : 57 (1953)

STONE, C.A., H.C. WENGER, C.T. LUDDEN, J.M. STAVORSKI and C.A. ROOS

Antiserotonin-antihistaminic properties of cyproheptadine
J. Pharmacol. exp. Ther. 131 : 73 (1961)

STRADA, S.J., E. SANDERS-BUSH and F. SULSER

p-Chloroamphetamine: temporal relationship between psychomotor stimulation and metabolism of brain norepinephrine
Biochem. Pharmacol. 19 : 2621 (1970)

STUMPF, C.

Experimentelle Erzeugung von Krämpfen
in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Ergänzungswerk XVI/7, S. 8
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1962)

SULSER, F., M.L. OWENS, M.R. NORVICH and J.V. DINGELL

The relative role of storage and synthesis of brain norepinephrine in the psychomotor stimulation evoked by amphetamine or by desipramine and tetrabenazine
Psychopharmacologia (Berl.) 12 : 322 (1968)

SVENSSON, T.H. and B. WALDECK

On the significance of central noradrenaline for motor activity: experiments with a new dopamine- β -hydroxylase inhibitor
Europ. J. Pharmacol. 7 : 278 (1969)

SVENSSON, T.H.

Functional and biochemical effects of d- and l-amphetamine on central catecholamine neurons
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 271 : 170 (1971)

SWINYARD, E.A., F.C.B. BOSON and L.S. GOODMAN

Effect of epinephrine and norepinephrine on excitability of central nervous system of mice
J. Pharmacol. exp. Ther. 144 : 52 (1964)

TAYLOR, K.M. and S.H. SNYDER

Differential effects of d- and l-amphetamine on behaviour and on catecholamine disposition in dopamine and norepinephrine containing neurons of rat brain

Brain Res. 28 : 295 (1971)

TOMAN, J.E.P. and L.S. GOODMAN

Anticonvulsants

Physiol. Rev. 28 : 409 (1948)

de la TORRE, J.C., H.M. KAWANAGA and S. MULLAN

Seizure susceptibility after manipulation of brain serotonin

Arch. int. Pharmacodyn. 188 : 298 (1970)

de la TORRE, J.C. and S. MULLAN

A possible role for 5-hydroxytryptamine in drug induced seizures

J. Pharm. Pharmacol. 22 : 858 (1970)

UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH and D.G. BOGDANSKI

Increase in tissue serotonin following administration of its precursor, 5-hydroxytryptophan

J. biol. Chem. 224 : 803 (1957)

WEISSMAN, A., B.K. KOE and S.S. TENEN

Antiamphetamine effects following inhibition of tyrosine hydroxylase

J. Pharmacol. exp. Ther. 151 : 339 (1966)

WELCH, A.S. and B.L. WELCH

Effect of p-chlorophenylalanine on brain noradrenaline in mice

J. Pharmacol. 19 : 632 (1967)

Herrn Prof. Dr. H.- H. Frey danke ich für die Überlassung des Themas und für sein Interesse am Fortgang der Arbeit.

Daneben gilt mein besonderer Dank Fräulein Heide Wiemann und auch Herrn Eberhard Manz für die Unterstützung bei den biochemischen Bestimmungen. Herrn Dr. Heinz Meyer danke ich für viele Hinweise und Ratschläge und für sein Interesse an meiner Arbeit. ✓

LEBENS LAUF

Ich wurde am 28. März 1947 in Halstenbek/Holstein geboren. Nach 4 Grundschuljahren besuchte ich von 1957 - 1960 das Ludwig-Meyn-Gymnasium in Pinneberg und von 1960 - 1966 die Helene-Lange-Schule in Hannover, wo ich im Februar 1966 das Abitur ablegte.

Im April 1966 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover, das ich im Juni 1971 mit dem Staatsexamen beendete. Die Bestellung als Tierarzt erhielt ich am 14. Januar 1972.

Seit Dezember 1971 bin ich wissenschaftliche Assistentin am Institut für Veterinär-Pharmakologie und -Toxikologie der Freien Universität Berlin.

Ich wurde am 28. April 1947 in Hildesheim geboren. Nach 6
Grundschuljahren besuchte ich von 1953 - 1959 die Volkshochschule
in Hildesheim und von 1960 - 1962 die Hildesheim-Hochschule in
Hildesheim, wo ich im Februar 1962 den Abitur ablegte.

Im April 1962 begann ich die 3-jährige Fachschulzeit in der Fach-
hochschule Hildesheim-Hochschule, wo ich im Juni 1965 das Diplom
erhielt. Danach wurde ich bei der Hildesheim-Hochschule
als Lehrkraft beschäftigt. Im September 1965 wurde ich von der
Hildesheim-Hochschule entlassen.

Seit Ende 1965 bin ich als wissenschaftliche Assistentin in der
Hildesheim-Hochschule und -Fachhochschule tätig.

